

# KÖSZÖNTŐ

## Elnöki köszöntő

KOISS RÓBERT DR.

*A Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság elnöke*

E-posta: koiss5@freestart.hu



### ■ KEDVES KOLLÉGÁK, BARÁTAIM!

Megtisztelő feladat számomra, hogy 2014. február 13-án a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság Vezetősége a társaság elnökének választott, miután a megválasztott elnök úr, dr. Kis Csitári István egészségi állapotára hivatkozva lemondott elnöki tisztségéről.

Köszönöm a vezetőség megtisztelő bizalmát, és megköszönöm dr. Kis Csitári István főorvos úrnak a sikeres elnöki munkáját. Mivel egy elnöki szakasz közepén történt a váltás, ezért fontosnak érzem, hogy a társaságunk III. nagygyűlésén megfogalmazódott és elfogadott céljait szem előtt tartva vezessem a társaság életét. Számomra is lényeges, hogy az alsó női nemi szervek betegségeinek leírására

egységes nevezéktant használjunk. A méhnyakrák szűrésével kapcsolatos kórismézési eljárások (sejtkenet, HPV-DNS-meghatározás, kolposzkópia, molekuláris biológiai eljárások) alkalmazásához új szakmai irányelv felállítása időszerű és szükséges. A társaság munkáját meg kell újítani, az eddigi külső szemlélő helyzetéből, a nemzetközi tudományos világ tevékeny szereplőjévé kell tenni. A társaság tagjainak nemzetközi tudományos kutatásokban részt kell vállalnia. Az ehhez szükséges háttérrel biztosítanunk kell. Társaságunknak, mivel mind az Európai Kolposzkópos Társaság (EFC), mind a Nemzetközi Kolposzkópos és Méhnyakkórtani Társaság (IFCPC) magyarországi szervezete, fontos szerepe van az irányelvek kidolgozásában és az elfogadott eljárásrendek meghonosításában. Ehhez kiterjedő munkára és elhivatottságra van szükség.

Kívánok társaságunk minden tagjának sikeres munkát.

### FŐ TÉMÁK

- Méhnyak sejtkenet vizsgálat vagy HPV teszt. Melyik legyen az első?**  
Sejtkenet- konvenció, vagy korszerű?  
HPV DNS meghatározás – ez a jövő vagy már a jelen?  
Molekuláris biológia – Korszerű, de milyen áron?
- Kolposzkópia helye a méhnyakszűrésben**  
Hagyományos vagy a nyugati modell?  
Szűrés, diagnosztika vagy terápia  
Punch biopszia vagy kúpkímetszés?
- Méhnyakrák megelőzésének lehetőségei**  
Primer prevenció- kinek, mikor, miért?  
Opportunistikus szűrés vagy szervezett szűrés?  
Védőoltások – aktualitás ( Szponzorált előadások)
- A méhnyak rákmegelőző állapotai**  
Hagyományos felosztás- vagy paradigmaváltás?  
Adott stádium- adott-e a terápia?
- A szemértest rákmegelőző állapotai**  
Szűrés vagy jó szerencse?  
Milyen diagnosztikai módszerek állnak rendelkezésre?  
Beszélhetünk-e életkorhoz kötött terápiairól?
- Méhtest rákmegelőző állapotai**  
Abrasio vagy endometrite?  
Hysteroscopia helye  
Terápiás lehetőségek
- Bőrgyógyászati szekció**  
HPV-hez kapcsolt bőrbetegségek  
Diagnosztika és terápia
- Proktológiai szekció**  
Perianalis betegségek – HPV indukálta elváltozásnak tekinthető?  
Hoi tartunk ma? Népbetegség vagy izolált populáció betegsége?
- Fej-nyaki szekció**  
HPV –hez köthető rákmegelőző állapotok  
Szűrhető vagy véletlen felfedezés?  
HPV vagy nem HPV okozta tumorok terápiaja
- Urológiai Szekció**  
PIN – jelentős, vagy csak jelentősége nagyobb?  
Megelőzhető vagy szűrhető?  
Oltásunk vagy szűrjünk?

### KONGRESSZUSI NAPTÁR

- értesítők postázása: 2014. augusztus 31.
- absztraktok (tudományos összefoglalók) beküldése: 2014. november 05.
- értesítés az előadások elfogadásáról: 2014. november 10.
- kedvezményes regisztrációs határidő: 2014. november 15.
- végleges program és
- kongresszusi tájékoztatók küldése: 2015. február 20.
- kongresszus és továbbképzés: 2015. március 20-21.

### TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ

Dr. Koiss Róbert Ph.D.  
Szent István Kórház Nőgyógyászati  
H-1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.  
E-mail: koiss.robert@freestart.hu

### KONGRESSZUSI INFORMÁCIÓ

#### KIÁLLÍTÁS

Bagdi Károly  
Convention Budapest Kft.  
H-1461 Budapest, Pf. 11.  
Fax: 06 1 299 0187, mobil: 06 30 996 7091  
E-mail: kbagdi@convention.hu

#### REGISZTRÁCIÓ

Papp Katalin  
Convention Budapest Kft.  
H-1461 Budapest, Pf. 11.  
Telefon: 06 1 299 0184, Fax: 06 1 299 0187  
E-mail: kbagdi@convention.hu  
www.convention.hu

## MAGYAR MÉHNYAKKÓRTANI ÉS KOLPOSZKÓPOS TÁRSASÁG IV. KONGRESSZUSA

### I. Interdiszciplinális HPV Kongresszus

Szülész-nőgyógyász, urológus, bőrgyógyász, mikrobiológus, patológus szakorvosok interdiszciplináris továbbképző tanfolyama

2015. március 20-21. | Marriott Budapest  
www.convention.hu

## A hasüregi kemoterápia helye a petefészekrák ellátásában

SIPOS NORBERT DR., SZÁNTHÓ ANDRÁS DR., MÁTÉ SZABOLCS DR.,  
SZATMÁRI ERZSÉBET DR. ÉS RIGÓ JÁNOS JR. DR.

*Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar,  
I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Rigó János Jr. dr.)*

E-posta: rigo.janos@noi1.sote.hu

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

Az előrehaladott petefészekrák elsődleges kezelése már sok-sok éve a lehető legteljesebb daganateltávolítással elvégzett műtéttől (debulking surgery) és az azt követő intravénás taxán–platina kemoterápiából áll. Az elmúlt évtizedekben azonban három olyan jelentős, sokközpontú, véletlenbeválasztásos tanulmány hozta nyilvánosságra az adatait, amelyek a hasüregi kemoterápiát – a túlélési mutatók alapján – hatásosabbnak ítélték a szokásos taxán–platina kezeléssel szemben a minimális maradékdaganatú, III. stádiumú petefészekrákos betegeknek. A biztató eredmények ellenére a petefészekrák hasüregi kemoterápiája nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban. Ennek okát elsősorban a mellékhatásokban és az alkalmazott katéter okozta szövődményekben kereshetjük. Közleményünkben beszámolunk a hasüregi kemoterápia – egyelőre kiaknázatlan – lehetőségeiről és az utóbbi években előtérbe kerülő hipertermiás hasüregi kemoterápia alkalmazásáról.

*Kulcsszavak:* petefészekrák, hasüregi kemoterápia, hipertermiás intraperitonealis kemoterápia

### ■ ABSTRACT

In the last two decades debulking surgery and postoperative intravenous paclitaxel/carboplatin chemotherapy provides the primary management of ovarian cancer in the case of advanced stages. But recently there have been three multicentral randomized studies proving the superiority and more effectivity of intraperitoneal chemotherapy than standard intravenous paclitaxel/carboplatin chemotherapy. This advantage was proven in a well selected group of patients (amongst women with stage III ovarian cancer who underwent optimal surgical cytoreduction). Despite the encouraging results intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer has not got into the everyday routine. The reasons of this can be accounted for different kind of side effects and catheter-related complications. In our review we would like to emphasize the great possibilities affording by intraperitoneal chemotherapy used in ovarian cancer; and we also mention a new therapeutic modality: the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

*Keywords:* ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

### ■ BEVEZETÉS

A petefészekrák egyike a leggyakoribb rosszindulatú nőgyógyászati daganatoknak. A fejlett országokban a gyakorisága 100 000 nőre vonatkoztatva eléri a 15-öt, míg világszerte több mint 200 000 újonnan felismert esettel és 125 000 halálessel számolhatunk évente (8). A petefészekrákos esetek több mint 70%-át előrehaladott állapotban (III. és IV. stádium) ismerjük fel.

Az előrehaladt petefészekrák elsődleges szabvány kezelése a sejtsökkentő műtét és az azt követő, intravénás (iv.) paclitaxel–carboplatin kemoterápia. Ezzel a betegek mintegy háromnegyedénél ugyan elérhető „teljes válasz” (complete response; CR), többségüknek mégis, már másfél éven belül kiújul a daganat. A kiújult petefészekrák kórjósolata nagyon rossz: az 5 évet meghaladó túlélés nem éri el a 10%-ot sem.

A petefészekrák gyógyszeres kezelésének egyik fontos lépését az 1990-es évek közepére tehetjük: a platina–taxán kezelés ekkor váltotta fel a szokványos ciszplatin–ciklofoszfamid adását. Ezt a lépést a GOG (Gynecology Oncology Group) 111 tanulmány eredményei tették lehetővé. A következő mérföldkövet a GOG 158 tanulmány jelentette, amely bizonyította, hogy a carboplatin–paclitaxel ugyanolyan hatékony, mint a ciszplatin–paclitaxel kezelés, de a ciszplatin olykor súlyos mellékhatásai nem fordulnak elő.

Mivel a petefészekrák kórjósolata jelenleg is kedvezőtlen, a kutatók az elmúlt évtizedekben és napjainkban is rendkívüli erőfeszítéseket tesznek annak érdekében, hogy a petefészekrákos betegek életkilátásai javuljanak. A folyamatban lévő tanulmányok egy része első vonalbeli, illetve kiegészítő kezelésként vizsgál olyan új gyógyszereket, amelyek jelentékeny hányada az ún. célmolekulás (targetterápiás) szerek közé tartozik. A kutatások másik területe a már bizonyítottan hatékony gyógyszerek új alkalmazási módja. Ide sorolható a petefészekrák

hasüregi (intraperitonealis, IP) kemoterápiája és a hipertermiás IP kemoterápia is. Három sokesetű, többközpontú, véletlenbeválasztásos tanulmány bizonyította, hogy az IP kemoterápia azoknál a III. stádiumú petefészekrákos betegeknek, akiknél a műtét után alig maradt vissza daganat, hatékonyabb, mint a szokványos carboplatin–paclitaxel kezelés (1).

Összefoglaló közleményünk elsődleges célja az, hogy az IP kemoterápia eredményeinek szemléltetésével egy újabb kezelési lehetőséget tegyünk ismertebbé a nőgyógyász-onkológusok számára.

### ■ A PETEFÉSZEKRÁK IP KEMOTERÁPIÁJA

A hashártya felszíne – a zsigeri és fali részeivel – meghaladja a 2 m<sup>2</sup>-t. A hashártyán át felszívódó anyagok és gyógyszerek döntő többsége közvetlenül a véráramba kerül, csak elenyésző százalékban vezetődik el a nyirokkeringéssel. A hashártya átteresztőképessége alapvetően az adott molekula nagyságától, a molekulásúlytól függ: a 100 000 dalton molekulásúlynál nagyobb vegyületek csak nagyon lassan vagy egyáltalán nem jutnak át rajta.

A petefészekrák terjedése három úton valósul meg: a hashártya, a nyirokerekek és véráram mentén képződhetnek áttétek. A három út közül az IP terjedés a leggyakoribb. Hasüregi áttétek a hashártyán bárhol létrejöhetnek, leginkább mégis a kismencedei, a felszálló vastagbél melletti, a nagycseplesz- és jobb oldali rekeszizomáttétekkel találkozhatunk. A magyarázat minden bizonnyal a hasüregi folyadék fő áramlási útjában és abban rejlik, hogy a kismencede – álló helyzetben – a hasüreg legmélyebben elhelyezkedő része (9). Az IP kemoterápia elvi alapja az, hogy a daganatellenes gyógyszereket közvetlenül a daganathoz juttatjuk; így az általános mellékhatások kiküszöbölhetőek, ugyanakkor a daganat közvetlen környezetében nagy a gyógyszer töménysége (3). Ugyancsak fontos tényező, hogy az adott gyógyszer milyen mélységben tud a daganat belsejébe jutni. Állatkísérletekkel bizonyították, hogy az IP platinakezeléssel létrehozott nagyobb gyógyszer-töménység csak a hashártya felszínétől számított 1–2 mm-es mélységben alakul ki; a daganatok belsejében már nem volt különbség: a gyógyszer ugyanolyan töménységű volt az iv. adott platinakezelés eseteiben is (2). Ebből levonható az egyik legfontosabb következtetés, miszerint a műtétet követő IP kemoterápia elsősorban a kis maradékdaganatok (jellegzetesen a carcinosis peritonei) eseteiben hatékonyabb.

Az IP alkalmazott gyógyszerek a hashártyán felszívódva döntően a vena portae rendszerébe kerülnek, és lebomlanak a májban; ezért az esetleges mellékhatások még ritkábbak. Nem elhanyagolható szempont az sem, hogy a nagy molekulásúlyú és vízóldékony tulajdonságú kemoterápiás szerekkel – köszönhetően a nagyon alacsony hashártyai felszívódásnak – sokkal hosszabb idejű a gyógyszerhatás, mint azok általános alkalmazásakor. Mindebből következik, hogy a megfelelő IP gyógyszernek a „petefészekrák-pusztító” tulajdonságon kívül

rendelkeznie kell jelentős daganatba hatolási képességgel, és nagyon lényeges, hogy a szer késleltetett felszívódású legyen.

### A VÉLETLENBEVÁLASZTÁSOS TANULMÁNYOK EREDMÉNYEI

A petefészekrák műtét utáni IP kemoterápiájával foglalkozó, nagy vizsgálatokban a ciszplatin és a paclitaxel IP alkalmazhatóságát tanulmányozták. Megállapították, hogy a petefészekrák műtét utáni, többciklusos IP kemoterápiájának hatékonysága bizonyítottan tekinthető. Ebben három véletlenbeválasztásos, III. fázisú klinikai tanulmánynak volt nagy szerepe:

#### GOG 104 TANULMÁNY

A GOG 104 tanulmány az 1980-as évek közepén indult, az eredményeket 1996-ban közzölték (4, 11). Ebbe 546 olyan III. stádiumú petefészekrákos beteget válogattak be, akinek a műtétet követően 2 cm-es vagy annál kisebb maradékdaganata volt. Kétszázhatvanhét beteg részesült iv. ciklofoszfamid- (600 mg/m<sup>2</sup>) és IP ciszplatin- (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelésben (IP-csoport), 279 beteg (ellenőrzőcsoport) kapott iv. ciklofoszfamid- (600 mg/m<sup>2</sup>) és iv. ciszplatin- (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelést. A kezelést hatszor, 3 hetente ismételték. A teljes túlélés az IP-csoportban szignifikánsan jobb volt (49, illetve 41 hónap). A mellékhatások tekintetében is előnyösebbnek bizonyult az IP kezelés: kevesebbszer fordult elő a hajhullás és a neutropenia.

#### GOG 114 TANULMÁNY

A paclitaxel 1990-es évek közepére tehető bevezetése szinte kikövetelte egy újabb tanulmány elindítását (GOG 114) (5, 11). A beválogatási feltétel ebben a tanulmányban az 1 cm-nél kisebb maradékdaganat volt. Az ellenőrzőcsoportot a GOG 111 tanulmányban alkalmazott új szabvány szerint kezelték (iv. paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> és iv. ciszplatin 75 mg/m<sup>2</sup>; hatszor, 3 hetente). A kísérletes karba került betegek két ciklus iv. carboplatinkezelés (AUC 9) után 4 héttel hat alkalommal iv. paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) és IP ciszplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelést kaptak. Összesen 462 beteg adatait elemezték, és megállapították, hogy a teljes (63, illetve 52 hónap) és a progressziómentes túlélés (28, illetve 22 hónap) is hosszabb volt az IP kezelést kapóknál, bár a teljes túlélési adatok nem különböztek szignifikánsan.

Sajnálatos módon az IP-csoportban szignifikánsan több mellékhatás (csontvelőgátlás, trombocitopénia) jelentkezett; ezért az esetek egyötödében nem lehetett befejezni a kezelést. A tanulmány szerzői a súlyos mellékhatásokat a carboplatin nagy dóziséval magyarázták, és a kedvező túlélési adatok ellenére nem javasolták az általuk alkalmazott kezelést.

#### GOG 172 TANULMÁNY

A petefészekrák IP kemoterápiájával kapcsolatban a GOG 172 tanulmány eredményei a legbiztosabbak (1, 11). A beválogatási feltétele az 1 cm-nél kisebb maradékdaganat volt. A 415 beteg több mint 10%-ánál bélszakaszt is eltávolítottak. Az ellenőrzőcsoport betegei a GOG 114 tanulmány szerinti iv. paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) és iv. ciszplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) (hatszor, 3 hetente) kezelést kapták. A kísérletes kar betegei az 1. ciklusnapon

iv. paclitaxelt (135 mg/m<sup>2</sup>), a másodikon IP ciszplatin (100 mg/m<sup>2</sup>), a 8. ciklusnapon pedig IP paclitaxelt (60 mg/m<sup>2</sup>) kaptak hat alkalommal, 3 hetente ismételve.

A szerzők szignifikánsan hosszabb teljes túlélést (65,6, illetve 49,7 hónap) és progressziómentes túlélést (24, illetve 18 hónap) tapasztaltak az IP kezelést is kapott betegeknel. A mellékhatások (mieloszuppresszió, hasi fájdalom, neuropátia) szintén gyakrabban fordultak elő ebben a csoportban, de valamennyi mellékhatás elmúlt, és az életminőségben egy évvel a kezelést követően már nem volt különbség a két vizsgálati kar között.

Mindhárom tanulmányban beszámoltak az IP kezeléshez használt katéter okozta, ún. módszerfajlagos szövődményekről is. Többségük a katéterezés következtében fellépő fertőzéssel volt kapcsolatos. A fertőzés gyakrabban fordult elő azoknál a betegeknel, akiknek a vastagbélét, leginkább a leszálló vastagbélét részlegesen eltávolították (8).

A GOG 172 tanulmány és az azt követő meta-elemzés eredményei alapján az amerikai National Cancer Institute (NCI) 2006-ban hivatalos állásfoglalásában is az iv+IP kemoterápiát javasolta a pusztán iv. kemoterápiával szemben azon III. stádiumú betegek kezelésére, akiknél a megfelelő sejtszökkenő műtét elvégezhető volt (9, 11).

Mindezek ellenére a petefészekrák IP kemoterápiája nem került be a mindennapi klinikai gyakorlatba. A gyógyszer mennyiség megállapítása, a kezelési módok finomítása és a katéterezési módszerek fejlődése mind olyan fontos kérdések, amelyekre jövőbeni tanulmányok adhatják meg a választ; és amennyiben ezeket a válaszokat megkapjuk, az IP kemoterápia is hangsúlyosabbá válhat a petefészekrák ellátásában.

### ■ HIPERTERMIA S IP KEMOTERÁPIA (HIPEC)

A hipertermiás IP kemoterápia (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; a továbbiakban HIPEC) valós kezelési lehetőség lehet a hashártyát beszűrő különböző eredetű daganatok ellátásában. A HIPEC módszerének kidolgozása *Paul Sugarbaker* (11) nevéhez fűződik, aki a kemoterápiára kevésbé érzékeny nyákos mirigyrákokat kezelte ilyen módon. Az IP kemoterápiát közvetlenül a kiterjesztett műtét után adják, egyidejűleg a kezelési területet (hasüreg) 42 °C-ra melegítik. A módszer elvi alapja:

- közvetlenül a műtét után összenövések nem korlátozzák a gyógyszer célterülethez jutását (10);
- a kemoterápia és a hipertermia egymást erősítő hatású: fokozottabb a gyógyszer behatolása a daganatba és a sejtszökkenő hatása is, kevésbé alakul ki platinaérzékenység.

A HIPEC módszert már számos daganatfélésegeben (gyomorrák, hasnyálmirigyrák, vastagbélrák, végbélrák, petefészekrák és a hashártyai pseudomyxoma) vizsgálták. Legelőször a

pseudomyxoma kezelésére alkalmazták; az eredményeket *Spratt és munkatársai* (6) közölték 1980-ban. Azóta számos tanulmány jelent meg az elsődleges és a kiújult petefészekrák HIPEC kezeléséről (7). Ám ezek nem véletlenbeválasztásos vizsgálatok voltak, és a betegek száma egyik esetben sem haladta meg a százat. A HIPEC leggyakrabban használt gyógyszere a ciszplatin (10). A szövődmények túlnyomórészt a fertőzéssel voltak kapcsolatosak, egyéb mellékhatások (bélvarratszétválás, tüdőembólia, különböző sipolyok kialakulása, leukopenia stb.) alig fordultak elő. Összességében a különböző szerzők a mellékhatásokat elviselhetőnek és megfelelően kezelhetőnek ítélték (7).

### ■ ÖSSZEGZÉS

A petefészekrák IP kemoterápiájának hatékonysága bizonyított. Jól válogatott betegcsoportban a parányi maradékdaganatú, III. stádiumú petefészekrákos betegek kezelésének ez a leghatékonyabb formája. Könnyen elképzelhető, hogy a közeljövőben az IP kemoterápia a mindennapi gyakorlat szerves részévé válik.

Ezzel szemben a HIPEC, jóllehet ígéretes, alkalmazását mégis nagy esetszámú, véletlenbeválasztásos vizsgálatokkal kell megalapozni.

### IRODALOM

1. *Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
2. *Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG.* Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:159–65.
3. *Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM et al.* Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1–9.
4. *Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al.* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950–5.
5. *Markman M, Bundy BN, Albert DS és mtsai.* Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–7.
6. *Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M et al.* Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256–60.
7. *Königsrainer I, Horvath Ph, Struller F et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* DOI 10.1007/s00423-014-1207-5.
8. *Zeimet AG, Reimer D, Radl AC et al.* Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803–8.
9. *Petignat P, du Bois A, Bruchim I et al.* Should intraperitoneal chemotherapy be considered as standard first-line treatment in advanced stage ovarian cancer? *Crit Rev in Oncol Hematol* 2007;62:137–47.
10. *Chan DL, Morris DL, Rao A et al.* Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Man Res* 2012;4:413–22.
11. *Kwa M, Muggia F.* Ovarian cancer: a brief historical overview of intraperitoneal trials. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1429–34.



# Genetikai tényezők a jóindulatú méhizomdaganatok kórereditében

JOÓ JÓZSEF GÁBOR DR., MÁTÉ SZABOLCS DR., LAKY MARCELLA DR., RIGÓ JÁNOS JR. DR.

*Semmelweis Egyetem, I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

E-posta: joogabor@hotmail.com

## ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A méhizomzat leiomyomája a fogamzóképes korú nők egyik leggyakoribb jóindulatú daganata. Számos tünet társulhat hozzá, és jelentősen befolyásolhatja a termékenységet is. A leiomyoma kórereditéről egyelőre viszonylag kevés ismeret áll rendelkezésre; számos tényező kóroki szerepe valószínűsíthető. Bizonyos gének is részt vesznek a kórkép kialakításában, és ezek működésváltozása meghatározó lehet a leiomyoma patogenezisében. Összefoglalónk célja, hogy áttekintsük a kóreredit különböző genetikai jellegzetességeit, klinikai jelentőségét, illetve ezek kapcsán a kezelés jövőbeni perspektíváit is számba vegyük.

*Kulcsszavak:* myoma, insulin-like growth factor, apoptotikus gének, alkohol-dehidrogenáz enzim, epigenetikai folyamatok

## ■ SUMMARY

Uterine fibroids are benign tumors of the uterus with a high prevalence among the reproductive aged women. They are associated with gynecologic morbidity and they may influence the fertility. The etiology of leiomyomas is poorly understood; several factors may play an important role in the development of fibroids. Numerous genes are supposed to play a determinant etiological role in the pathogenesis of this condition. The purpose of this paper is to review the known genetic and molecular contributions to the etiologies of leiomyomas, to describe their clinical impact and the eventual future directions in their management.

*Keywords:* uterine fibroid, insulin-like growth factors, apoptotic genes, alcohol dehydrogenase enzyme, epigenetic mechanisms

## ■ BEVEZETÉS

A leiomyoma, magyarul a méhizomdaganat, a méh simaizom-eredetű jóindulatú daganata, amely fogamzóképes korú nőkben gyakran fordul elő; az esetek egy részében nem okoz tüneteket, máskor alhasi fájdalomhoz, vérzészavarhoz, esetleg meddőséghez és más panaszokhoz vezethet. A kórkép előfordulási gyakoriságát csak megbecsülni

lehet, hiszen a tünetmentes esetek az esedékes nőgyógyászati vizsgálatig rejtve maradnak. *Cramer* és *Patel* (1) vizsgálatai szerint a méhizomdaganatok előfordulási gyakorisága a nőgyógyászati vizsgálatok alapján 33%, az ultrahangvizsgálatok szerint 50%, míg a méheltávolítások utáni szövettani vizsgálatok alapján 77%-ra tehető. Ennek megfelelően gyakoriságát 30–70% között szokták említeni (2). Az életkor növekedésével előfordulása gyakoribb. Genetikai szempontból figyelemre méltó, hogy az Egyesült Államokban a kórkép gyakorisága a fehér nőknél 43%, míg az afroamerikai közösségben 59% (3). Feltételezhető, hogy a kórkép afroamerikai nők körében tapasztalható magasabb előfordulási aránya a simaizomsejtek ösztrogén-alfa receptorainak a polimorfizmusára vezethető vissza (4).

Három olyan betegség ismert, amelynek részjelenségeként méhizomdaganat előfordulhat; a herediter leiomyomatosis, a veserák egyik formája, az ún. „renal cell” carcinoma, illetve a Reed-szindróma (MCUL1; multiple cutaneous and uterine leiomyomata) (5, 6). Az első kettő autoszomális domináns öröklésmentű kórkép, amelyben a bőr elváltozásai mellett a méh izomdaganata a jellegzetes. Ugyancsak mindkét esetben nagyobb eséllyel kell számítani a szemölcsös veserák (papillaris carcinoma) kialakulására. Abban mindhárom kórkép közös, hogy kialakulásuk legfontosabb genetikai oka a fumarát-hidratáz enzim génjének (1q42.1) a hibája (7), amely a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus működését érinti (8).

Az izomdaganatsejtek kétharmada ép kariotípusú, míg a fennmaradó rész kóros kromoszómaszerkezettel rendelkezik [12-triszómia; t(12;14), del17q, del13q, del6p]. A kórkép kóreltana teljességében nem ismert; a genetikai hajlam mellett az ösztrogénszint emelkedése fontos a daganat kialakulásában és növekedésében, míg bizonyos növekedési tényezők kötőszövetes átalakuláshoz, illetve fokozott érképződéshez vezetnek.

Tanulmányunkban a méhizomdaganatok kórereditében fontos gének szerepét tekintettük át. Irodalmi adatok alapján kívántuk összefoglalni az egyre nagyobb figyelmet keltő epigenetikai folyamatok kóroki szerepét (9–16).

### ■ IGF2 (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 2)

Az IGF2 olyan összetett szerepű fehérje, amelynek génje a 11. kromozómán (11p15.5), közvetlenül az inzulin (INS) és a tirozin-hidroxiláz (TH) génjeinek a szomszédságában helyezkedik el (9). Az IGF2 az egyik legfontosabb növekedési tényező, amely a sejtdifferenciáció endokrin, autokrin és parakrin serkentő hatásával fokozza a méhizomdaganatok növekedését (10).

Korábbi vizsgálatok felvetették az IGF2 fokozott képződésének kóroki szerepét a méhizomdaganatok keletkezésében, de ezt élettanilag és klinikailag sem bizonyították egyértelműen (17–18). Ugyanakkor nagy esetszámú mintán vizsgálva a friss kutatási eredmények az IGF2-gén kifejeződését méhmiómából nyert szöveti mintákon szignifikánsan emelkedettnek találták a kontrollcsoportba tartozó betegek méhszövetmintáiból nyert génkifejeződési értékekhez viszonyítva (19)

### ■ APOPTOTIKUS GÉNEK (BCL2 ÉS BAX)

Miként a daganatok növekedését általában, a miómák növekedését is a sejtyarapodás és az apoptózis (sejthalál) közötti egyensúly határozza meg. A daganatnövekedés a fokozott sejtosztódás és/vagy a csökkent apoptotikus aktivitás következtében indul meg. A sejthalál szabályozásában számos gén vesz részt; ezek egy része proapoptotikus (a sejthalált elősegítő), míg mások antiapoptotikus (a sejthalált gátló) hatásúak (20). Az utóbbiak közé tartozik a Bcl2-, a BclxL- (Bcl-extra long), az A1-, a Bclw- és a Boo-gén; ezek a négyféle homológ domén (BH14) bármelyikét tartalmazhatják (21–23). A sejthalált elősegítő gének alcsoportjába tartozó gének (Bax, Bak, Box stb.) csak BH3 homológ doménnel rendelkezhetnek (22–24). Az előbbi csoportból a Bcl2, míg az utóbbiból a Bax bír a legjellegzetesebb biológiai hatással; a sejthalál létrejötté – erőteljesen leegyszerűsítve – e két gén működésének egyensúlyától függ. Korábbi vizsgálatok már feltételezték, hogy a méhizomdaganat szövetében Bcl2- és Bax-gén kifejeződése az ép méhizomszövetben mérhetőhöz képest eltér (25–28), bár ezt nagy betegszámú vizsgálatban ez idáig nem bizonyították. A méhizomdaganatokban végzett genetikai vizsgálatok a sejthalál kóroki szerepének a vizsgálatára is irányultak, különös tekintettel a Bcl2- és a Bax-gén működésére.

Friss irodalmi adatok szerint a méhizomdaganat sejteiben a Bcl2-gén működését emelkedettnek találták a kontrollcsoportokhoz képest, ráadásul a génkifejeződés fokozódása a méhizomdaganatok számával összefüggött (29).

A jó- és rosszindulatú daganatok növekedése egyaránt a sejtyarapodás és a sejtpusztulás közötti egyensúly felborulásából adódik, ez pedig a génműködés megváltozásának a következménye. Noha az irodalmi adatok a Bcl2-gén fokozott kifejeződését igazolták leiomyómából nyert szövetmintákon, más források Bax-gének kifejeződésének fokozódásáról számoltak be (30), továbbiak pedig sem a Bax-, sem a Bcl2-gén működésében nem igazoltak eltérést (31).

Az ellentmondó irodalmi adatok alapján valószínűsíthető, hogy a méhizomdaganatok családi halmozódása elsősorban nem a Bcl2- és a Bax-gének működésével függ össze (32, 33).

### ■ ALKOHOL-DEHIDROGENÁZ-1 (ADH1)

A myometriumsejtek myofibroblastsejtté történő átalakulásában és így a leiomyoma uteri kifejlődésében az extracelluláris mátrix szerkezetének átrendeződése lényeges tényező (34, 35). Az A-vitamin biológiailag aktív származékai, a retinoidok számos szövet extracelluláris mátrixának a szintézisében, illetve a sejtek közötti adhéziós kapcsolatok kialakításában vesznek részt. Igazolták, hogy a retinol jelzési rendszer bizonyos géneinek működése megváltozik a méhizomdaganat sejteiben, és ezt összefüggésbe hozták a kórkép kialakulásával (36, 37, 38).

A retinoidok a táplálékkal jutnak az emberi szervezetbe, ahol retinolészter formájában a májsejtekben raktározódnak. A plazmában retinol formájában egy specifikus transzportfehérjéhez (retinol-binding protein; retinol-kötőfehérje) kötődve szállítódnak. A sejtekbe egy citoplazmatikus fehérje, az ún. cellular retinol binding protein (CRBP) révén jutnak be (39). A sejten belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul át. A retinsav biológiai hatásainak érvényesülését a retinsavreceptorok (retinoic acid receptor; RAR), valamint a retinoid-X-receptorok (RXR) szabályozzák; mindkettőnek három altípusa (alfa, béta, gamma) létezik (40). Valószínű, hogy a myometriumsejtek daganatos elfajulásának megindulásában az RAR- és az RXR-receptorok (41, 42), illetve a retinol–retinsav átalakulást katalizáló enzimek (ADH1; ALDH1) szerkezetváltozása fontos szerepet játszik; vagyis a retinoidszignalizációs rendszer a leiomyoma uteri kialakulásában is részt vesz (43, 44). A leiomyoma uteri eseteiben az ADH1-gén expressziója a kontrollgénekhöz viszonyítva alulműködést mutatott.

Korábbi vizsgálatokban kimutattuk, hogy a leiomyoma uteri eseteiben az ADH1-gén kifejeződése egészségesekhez viszonyítva csekélyebb, és az alulműködés mértéke összefügg a miómagöbök számával (45).

A myometrialis sejteken belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul. Vizsgálatok igazolták, hogy a miómasejteken belül az ADH1-gén expressziója a méhizomsejtek génexpressziós értékeihez képest csökken. Az enzim aktivitásának csökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsavtartalmának mérséklődéséhez vezet, ez a miómasejtek extracelluláris mátrixának átalakulásában érvényesíti hatását (46, 47). Ismert, hogy a retinoidok daganatgátló-hatású anyagok, amelyek a klinikai onkológia kezelési eszköztárának a részét képezik; elég, ha csak a szájjüregi, vérképzőszervi vagy emlődaganatokat említjük példaként (48, 49, 50). Az ADH1-gén kifejeződésének a csökkenése következtében az alacsonyabb sejten belüli retinsavszintnek szerepe

van a méh simaizom-eredetű daganatának a kialakulásában, és ez a retinoidok esetleges terápiás alkalmazásának az ígéretes lehetőségét is felvetheti.

### ■ EPIGENETIKAI FOLYAMATOK

Számos fejlődési rendellenesség, illetve krónikus betegség kóreredete több tényezőtől függ, vagyis a hajlam környezeti kiváltó hatások révén jut érvényre. Az epigenetikai történések az élőlények alapvető életfolyamatainak a szabályozásában részt vevő gének működésének a megváltoztatásával fejtik ki hatásukat. Ezekből kiemelendő az ún. transzgenerációs hatás, amely az adott egyén geno- és fenotípusára (egészségi állapotára) gyakorolt hatás mellett az esetleges utód(ok) egészségi állapotát is befolyásolja.

A kromatin DNS-ből, hisztonokból és ún. nemhiszton-fehérjékből épül fel. A kromatin alapvető építőköve az ún. nukleoszóma, amelyben 146 bázispárnnyi DNS kapcsolódik a hisztonoktamerhez. A hisztonoktamer nyolc részből, két-két H2A- és H2B-egységből, valamint két-két H3- és H4-egységből áll. A hisztonok a kromoszómaképződést, illetve a DNS-ről történő átíródást szabályozzák. A hiszton metiláltsági foka általában csökkenti, míg acetiláltsági szintje serkenti a DNS átíródását. Nemcsak a hiszton, hanem a DNS is metilálódhat; az erősen metilált DNS-szakaszok átíró tevékenysége csekély (51, 52, 53). A hiszton és a DNS közötti kapcsolat a kromatinállapot meghatározásán keresztül befolyásolja a genetikai jel leolvadásának a mértékét. Mind a hisztonok, mind a DNS kémiai módosítását enzimek (metilázok, acetilázok stb.) végzik, ezek génjeinek kifejeződését egyéb fehérjék és nem kódoló RNS-ek (micro-RNS; mi-RNS) szabályozzák (54).

A környezet génaktivitásra gyakorolt, örökölhető fenotípusváltozásokat eredményező hatásai a kromatinban ún. epigenetikus jelzéseket hoznak létre, amelyek a DNS kémiai módosulását okozzák. Az epigenetikus jelzések nem a DNS bázisrendjét érintik, pusztán megjelölik a genom egy adott területét, és ez a kromatint szervező és működtető fehérjék számára azt jelzi, hogy az adott gén átírandó, tiltott vagy készenlétben tartandó. E megengedő (*permisszív*), tiltó (*represszív*), illetve készenléti (*bivalens*) állapotokhoz tartozó kémiai jelzések többfélék lehetnek.

A DNS-metiláció a legjelentősebb az epigenetikai jelzések közül. Lényege az, hogy a citozinbázis metilációja a pirimidinyűrű ötödik szénatomján következik be, és ez a DNS gyakori sejtosztódást követő megváltozását eredményezi. Ha citozinmetilációk a promóter környéki, ún. CpG-szigeteken történnek, akkor általában a génátíródást felfüggesztik. A DNS-metiláció folyamatának kórossá válása a DNS-metiltransferáz- (DNMT; DNA-methyltransferase) enzimek (DNMT1: DNA-methyltransferase 1; 19p13.2, DNMT3A: DNA-methyltransferase 3A; 2p23.3, DNMT3B: DNA-methyltransferase 3B; 20q11.2) megváltozott működésére vezethető vissza. Az emberi gének kb. 60%-a ilyen módon szabályozódik. A szabályostól eltérő DNS-metilációnak bizonyos rosszindulatú nőgyógyászati daganatok kialakulásában is van szerepe.

A hisztonfehérjék N-terminálisának közelében lévő lizin-aminosavakon apró jelzések – poszttranszlációs elváltozások – találhatóak, amelyek gátló, serkentő vagy kettős hatású jelekként értelmezhetők a génátíródást szabályozó enzimrendszer számára (55, 56).

A nem kódoló RNS-ek a DNS-hez fizikailag kötődve képesek megváltoztatni az adott szakasz konformációját és kölcsönhatásait. Ebbe a csoportba tartoznak a rövid, nem kódoló RNS-molekulák, az ún. mikro-RNS-ek (miRNS), amelyek a transzlációt megakadályozva az átíródást követően mérsékelik a célgének hatását (57). Az miRNS-ek a teljes genom 2–3%-át teszik ki, ugyanakkor az összes gén csaknem 30%-ának működését képesek befolyásolni. Hatásukra akár a fehérjesszintézis is leállhat, illetve a messenger-RNS leépülését is eredményezhetik. Sejt szinten a mikro-RNS-ek a sejtek vándorlásának, növekedésének és inváziójának szabályozásában is fontos szerepet játszanak. Az egyes mi-RNS-ek szövetfajlagos előfordulásuk (57).

*Navarro és munkatársai* (58) 2012-ben napvilágot látott közleménye összesen 36 olyan gént említ, amelyeknek hipermetilláció révén létrejövő funkció csökkenése/gátlása a miómaszövetben egyértelműen igazolható. Ezek közül a gének közül a *KRT19* (keratin 19; 17q21.2), a *KLF11* (Kruppel-like factor 11; 2p25), a *DLEC1* (deleted in lung and esophageal cancer 1; 3p21.3), a *HOXA5* (homeobox 5; 7p15.2), illetve a *CLDN5* (claudin 5; 22q11.21) érdemes a kiemelésre. Ugyanakkor 10 másik gén esetében a hipometillációt serkentve vezet a miómaképződéshez (pl. *PLP1*, proteolipid1; Xq22, *IL17B*, interleukin 17B; 5q33.1). Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a miómaszöveti mintákban leggyakrabban a promoterrégió hipermetillációja vezet a daganatgátlógén átíródásának a gátlásához és ezzel a daganatképződéshez. Ugyancsak meghatározó patobiokémiai folyamat a DNS-hipometilláció és a génaktivitás-fokozódás közötti kapcsolat, amely szintén jelentős szerepe lehet a méhizomdaganat képződésében (58).

A kromatin térbeli szerkezetében az összes környezetből származó epigenetikai tényező hatása összegződik. A nukleoszóma elhelyezkedését és szerkezetét, illetve a DNS hozzáférhetőségét számos fehérjekomplex (chromatin-remodeling complex) szabályozza. Jelenleg négy ilyen proteincsoport ismert: az SWI/SNF (Switch/Sucrose Non Fermentable), az ISWI (Imitation SWI), a NURD/mi-2/CFD és az INO80/SWR1 (57).

A leiomyoma uteri kialakulásában feltehetően kóros szerepű gének sajátossága az, hogy kisebb-nagyobb mértékű működés-változásuk a sejt differenciáció és -bűrjázás folyamatát ugyanúgy befolyásolják, mint az apoptosist vagy az extracelluláris mátrix leépülését (57). Ugyanakkor tisztázásra vár az, hogy ezek a gének végrehajtóként vagy segítőként vesznek-e részt az izomdaganatok keletkezésében és növekedésében. *Li* (59) 2003-ban közzölt eredményei szerint a DNS-metiltransferáz-enzim génjének hipometillációja és kiegyensúlyozatlan működése kulcsfontosságú a leiomyoma képződésének a folyamatában.



2008-ban *Asada és munkatársai* (60) a miómaszövetben található alfa-ösztrogénreceptorok génjének (*estrogene receptor alpha*; ER- $\alpha$ ; 6q25.1) kóros DNS-metilációs mintázatát észlelték, és ezzel kórkifejlődési szerepe is valószínűvé vált.

A leiomyoma kóreredete egyelőre kevésbé ismert. Számos kóros tényező szerepe valószínűsíthető a kórkép kialakulásában, ám ezek közül a legkevésbé a genetikai tényezőkről tudunk. Összefoglalónk ezek jelentőségére igyekezett rávilágítani és jelezni, hogy a méhizomzat jóindulatú daganatának kialakulásában résztvevő genetikai folyamatok tisztázásához további vizsgálatok szükségesek, amelyek a kezelés és a megelőzés lehetőségeinek bővüléséhez is vezethetnek.

## IRODALOM

1. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Ob Gyn* 2008;22:571–588.
2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
3. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967–73.
4. Al Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertil Steril* 2006;86:686–93.
5. Kiuru M, Launonen V, Hietala M et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001;159:825–9.
6. Reed WB, Walker R, Horowitz R et al. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venerol* 1973;53:409–16.
7. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003;12:1241–52.
8. Gross KL, Panhuysen CI, Kleinman MS et al. Involvement of fumarate hydratase in nonsyndromic uterine leiomyomas: genetic linkage analysis and FISH studies. *Genes Chrom Canc* 2004;41:183–90.
9. Pahlman S, Meyerson G, Lindgren E et al. Insulin-like growth factor I shifts from promoting cell division to potentiating maturation during neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:9994–8.
10. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3–34.
11. Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000;108,Suppl 5:795–802.
12. Peng L, Wen Y, Han Y, Wei A, Wei JJ et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2009;91:2664–75.
13. Tsibris JC, Segars J, Coppola D et al. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2002;78:114–21.
14. Catherino WH, Segars JH. Microarray analysis in fibroids: which gene list is the correct list? *Fertil Steril*. 2003;80:293–4.
15. Hoffman PJ, Milliken DB, Gregg LC et al. Molecular characterization of uterine fibroids and its implication for underlying mechanisms of pathogenesis. *Fertil Steril*. 2004;82:639–49.
16. Skubitz KM, Skubitz AP. Differential gene expression in uterine leiomyoma. *J Lab Clin Med*. 2003;141:297–308.

17. Rainho CA, Pontes A, Rogatto SR. Expression and imprinting of insulin-like growth factor II (IGF2) and H19 genes in uterine leiomyomas. *Gynecol Oncol*. 1999;74:375–80.
18. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Severi FM, Petraglia F. Administration of somatostatin analogue reduces uterine and myoma volume in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2001;75:632–3.
19. Csatlós E, Rigó J Jr, Laky M, Joó JG. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 2 in human uterine fibroid tissues: a genetic study with clinical correlations. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75:185–90.
20. Ola MS, Nawaz M, Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2011;351:41–58.
21. Ray J, Jurisicova A, Caniggia I. IFPA Trophoblast Research Award Lecture: the dynamic role of Bcl-2 family members in trophoblast cell fate. *Placenta*. 2009;30,Suppl A:S96–100.
22. Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2-family proteins. *Biochim Biophys Acta* 2004;1644:83–94.
23. Germain M, Shore GC. Cellular distribution of Bcl-2 family proteins. *Sci STKE* 2003;173:pe10.
24. Budd R. Activation induced cell death. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:356–62.
25. Dixon D, He K, Haseman K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000;108,Suppl5:705–802.
26. Matsuo T, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocr Metab* 1997; 2:293–9.
27. Wu X, Blanck M, Olovsson R et al. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80:77–83.
28. Leiser LA, Anderson SE, Nonaka D et al. Apoptotic and cell regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;101:86–91.
29. Csatlós É, Máté Sz, Laky M, Rigó J jr, Joó JG. Role of Apoptosis in the Development of Uterine Leiomyoma: Analysis of Expression Patterns of Bcl-2 and Bax in Human Leiomyoma Tissue with Clinical Correlations *Int J Gyn Pathol* (megjelenés alatt).
30. Khurana KK, Singh SB, Tatum AH et al. Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *J Reprod Med*. 1999;44:487–92.
31. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996;86:858–62.
32. Dixon D, Flake GP, Moore AB et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch*. 2002;441:53–62.
33. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 1996;7:440–2.
34. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996;86:858–62.
35. Axel DI, Frigge A, Dittmann J et al. All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2001;49:851–62.
36. Ara C, Devirgiliis LC, Massimi M. Influence of retinoic acid on adhesion complexes in human hepatoma cells: a clue to its antiproliferative effects. *Cell Commun Adhes*. 2004;11:13–23.
37. Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C et al. Gene expression studies in leiomyomata: new directions for research. *Semin Reprod Med*. 2004;22:83–90.



38. Wu X, Blanck A, Norstedt G et al. Identification of genes with higher expression in human uterine leiomyomas than in the corresponding myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:246–54.
39. Arslan AA, Gold LI, Mittal K et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20:852–63.
40. Catherino WH, Malik M. Uterine leiomyomas express a molecular pattern that lowers retinoic acid exposure. *Fertil Steril.* 2007;87:1388–98.
41. Chambon P. The nuclear receptor superfamily: a personal retrospect on the first two decades. *Mol Endocrinol.* 2005;19:1418–28.
42. Chang YS, Chung JH, Shin DH et al. Retinoic acid receptor-beta expression in stage I non-small cell lung cancer and adjacent normal appearing bronchial epithelium. *Yonsei Med J.* 2004;45:435–442.
43. Widschwendter M, Berger J, Müller HM et al. Epigenetic downregulation of the retinoic acid receptor-beta2 gene in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001;6:193–201.
44. Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Retinoic acid pathway genes show significantly altered expression in uterine fibroids when compared with normal myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:577–85.
45. Csatlós E, Rigó J, Laky M, Brubel R, Joó GJ. The role of the alcohol dehydrogenase-1 (ADH1) gene in the pathomechanism of uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:492–6.
43. Molotkov A, Duester G, Foglio MH et al. Distinct retinoid metabolic functions for alcohol dehydrogenase genes Adh1 and Adh4 in protection against vitamin A toxicity or deficiency revealed in double null mutant mice. *J Biol Chem* 2002;277:13804–11.
44. Molotkov A, Duester G. Genetic evidence that retinaldehyde dehydrogenase Raldh1 functions downstream of alcohol dehydrogenase Adh1 in metabolism of retinol to retinoic acid. *J Biol Chem* 2003;278:36085–90.
45. Winkler VDH, Hoffmann W. Regarding the question of inheritance of uterine myoma. *Deutsch Med Wochenschrift* 1938;68:235–57.
46. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 1996;7:440–2.
47. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health.* 1996;86:858–62.
48. Halusková J. Epigenetic studies in human diseases. *Folia Biol (Praha).* 2010;56:83–96.
49. Jin B, Robertson KD. DNA methyltransferases, DNA damage repair, and cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:3–29.
50. Li L, Choi JY, Lee KM et al. DNA methylation in peripheral blood: a potential biomarker for cancer molecular epidemiology. *J Epidemiol.* 2012;22:384–94.
51. Wu H, Tao J, Sun YE. Regulation and function of mammalian DNA methylation patterns: a genomic perspective. *Brief Funct Genomics.* 2012;11:240–50.
52. Zentner GE, Henikoff S. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20:259–66.
53. Huang C, Xu M, Zhu B. Epigenetic inheritance mediated by histone lysine methylation: maintaining transcriptional states without the precise restoration of marks? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368:20110332.
54. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116:281–97.
55. Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development.* 2005;132:4653–562.
56. Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res.* 2011;21:396–420.
57. Zavadil J, Ye H, Liu Z et al. Profiling and functional analyses of microRNAs and their target gene products in human uterine leiomyomas. *PLoS One.* 2010;5:e12362.
58. Navarro A, Yin P, Monsivais D et al. Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. *PLoS One.* 2012;7:e33284
59. Li S, Chiang TC, Richard-Davis G et al. DNA hypomethylation and imbalanced expression of DNA methyltransferases (DNMT1, 3A, and 3B) in human uterine leiomyoma. *Gynecol Oncol.* 2003;90:123–30.
60. Asada H, Yamagata Y, Taketani T et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:539–45.

## A SZAKÍRÁSSAL KAPCSOLATOS FOGALMAK

Bősze Péter

- A magyar írásmód a magyar szóhasználat, a magyar mondat- és szövegszerkesztés szerinti írásmód magyar helyesírással.
- A magyarosítás valamely idegen szónak magyar írásmódúvá alakítása: az idegen szó szokásos kiejtésének a magyar hangjelölés szabályai szerinti tükröztetése az írásban. Az idegen szó megmarad, csupán magyar formájúvá alakul. Nagyrítkán mégis előfordul, hogy egy-egy idegen elem megőrződik (*millió* – kiejtése: [milió]).
- A magyarítás általánosságban valamely idegen szó magyarra fordítása, magyar megfelelőjének a megtalálása, az orvosi szaknyelvben valamely idegen szakszó, szakfogalom magyar változatának a megalkotása.
- A magyaros (fonetikus) írás az idegen szavak magyar írásmód szerinti írása. Az idegen szavak eredeti nyelvnek megfelelő írását *idegenes*, *forrásnyelv szerinti* írásnak vagy *idegen (forrásnyelv szerinti)* írásmódnak nevezzük. A magyarosan írt idegen szavak és a magyar szavak írásmódjának, toldalékolásának és az elő-, utótagok csatlakoztatásának helyesírási szabályai megegyeznek.

# Változások a petefészekrák ellátásában

SZÁNTHÓ ANDRÁS DR.,<sup>1</sup> RÉVÉSZ JÁNOS DR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

<sup>2</sup>B.A.Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet

E-posta: szantho@noi1.sote.hu

## ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A petefészekrák a női nemi szervi daganatok halálzásában vezető helyet foglal el. Kezelésében két fontos eszközünk, a sejtsökkenő műtét és az ezt követő gyógyszeres kezelés (taxán-platina) segítheti az elsődleges ellátás kedvező kimenetelét. A betegek 70–80%-ában hatásos a kezelés, később azonban számítanunk kell a betegség kiújulására. A vezető európai és amerikai daganatközpontokban 2013 őszén áttekintették, mely módszerek segíthetik a kezelési eredmények javítását. Alapvető a daganat pontos szövettani és genetikai jellemzése, mindezek alapján a célzott kezelés alkalmazása. A kezelést követő ellenőrzésnél a daganatjelző (CA125) emelkedése előre jelezheti a betegség kiújulását. A korszerű digitális keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok (spirál-CT, UH, MRI, PET-CT) egyértelműen igazolhatják a kiújulást. A kiújult daganatot meghatározott esetben részlegesen vagy teljesen eltávolítjuk. A kezelés eredményességének javulása várható – válogatott esetekben – a hasüregi (intraperitonealis) kemoterápiától. Más esetekben a platinaérzékenységtől függően más daganatellenes szerekekkel, érképződést gátlókkal pusztítható a daganat.

*Kulcsszavak:* petefészekrák, hasüregi kemoterápia, dose-dense kemoterápia, érképződésgátlás, daganatkiújulás

## ■ SUMMARY

Ovarian cancer is the leader in gynecological malignances mortality. Two fundamental therapeutic entities – cytoreductive surgery and cytotoxic therapy including paclitaxel-carboplatin combination – can lead to the desired primary outcome. The clinical benefit is approximately 70-80% but later the clinical relapse in most cases is obligatory. In 2013 the leading American and European gynecological centres over-viewed, how they can positively influence the efficacy of the management. The baseline is the adequate pathological and genetic description of the tumor used for the personalised therapy of the patient. During the follow up, the elevated serum tumor marker predicts the clinical relapse. The highly developed radiological examinations can support to define the final clinical diagnosis. In case of relapse the second surgical procedure can totally or partially resect the tumor. In some

cases alternative cytostatic regimens like intraperitoneal treatment can be the breakthrough. Mainly the choice of the second cytotoxic regimen depends on the platinum sensitivity and therapeutic use of angiogenesis inhibition agents comes with significant improvement.

*Keywords:* ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, dose dense chemotherapy, antiangiogenesis, cancer recurrence

## ■ ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK

A hámeredetű petefészekrák a nemi szervi daganatok halálzásában évtizedek óta a vezető kórkép hazánkban, a fejlett országokhoz hasonlóan. A daganat szóródása előtti, korai felismerése nehéz, szűrésre, korai felismerésre népszerűségi szinten alkalmazható módszer nincs. Ebből adódóan az esetek háromnegyede a diagnózis felállításakor már előrehaladott stádiumban van, és így évente közel 700 beteg halálát okozza Magyarországon (1), Európában 2012-ben 65 538 új esetet és 42 704 halálesetet regisztráltak (2). A kezelési eredmények javulása érdekében a petefészekrák ellátásában néhány ponton változtatás szükséges. 2013 őszén az Európai Klinikai Onkológiai Társaság (ESMO) és az Amerikai Nemzeti Rákhálózat (NCCN) is átdolgozta a petefészekrák ellátásáról szóló korábbi klinikai irányelveit (3, 4). Az alábbiakban a napjainkban javasolt fontosabb kezelési irányelveket ismertetjük a teljesség igénye nélkül.

A petefészekrák elfogadott kezelése a sejtsökkenő műtétet követő taxán- és platinatartalmú, 3 hetente alkalmazott ciklikus kemoterápia (5). A platinaalapú gyógyszerekkel elérhető 80%-os válaszadás az eredményes kezelés kezdetét jelenti csupán. A hatékonyság megítélésében a daganatmentes időtartamnak és a túlélésnek nagyobb a jelentősége, ebből a szempontból a hosszú távú eredmények nem kielégítőek. Még a szövettanilag igazolt teljes visszafajlás sem eredményez minden esetben hosszabb túlélést: 40%-ában figyelhető meg két éven belüli kiújulás (6). A hatékony kemoterápiát követően kiújuló vagy a gyógyszerre érzéketlen daganatok ismételt kezelése általában csekély sikerrel kecsegtet. Emellett mind nagyobb elvárás, hogy a heterogén daganatokat is ne általánosan, hanem egyedi- leg, személyre szabottan kezeljük (3).

## ■ A SZÖVETTANI-GENETIKAI AZONOSÍTÁS KLINIKAI HATÁSAI

A patológiai kutatások eredményeire támaszkodva a petefészek daganatait kóeredetük alapján két fő csoportba sorolták. Az egyes csoportokba tartozó daganatok kialakulása, kezelése, a kezelésre adott válasza különbözik egymástól (7, 8).

Az I. csoportba a világossejtes és az endometrioid rák került, amely atípusos endometriosis talaján alakul ki, valamint a nyákos daganat, amely a jóindulatú vagy kevésbé rosszindulatú (low malignant potential) mucinosus daganatból fejlődik ki. Ezen daganatok a petefészekrákok 30%-át alkotják, és jellemzően lassabban növekednek, korai stádiumban ismerjük fel őket, ám a kemoterápiával szemben ellenállóbbak. A nyákos daganatokban a KRAS- és a HER2-hiba mutatható ki, a világossejtesben az ARIDIA hibás; ez utóbbi jelen van az endometrioid daganatokban is, ott azonban PTEN molekuláris eltérés is kimutatható (9). Az endometrioid típusúak jól válaszolnak a kezelésre, a nyákos és a világossejtes daganatok azonban csak 15%-ban érzékenyek a hagyományos gyógyszerekre, ezért az utóbbiaknál a taxán–platina adását PARP- (polyadenozin-difoszfát-ribóz-polymeráz) gátlókkal egészítjük ki a hatásosabb kezelés reményében. Megfigyelhető ugyanakkor az is, hogy a BRCA1- és BRCA2–hibás rákok érzékenyebbek a gyógyszerekre (8). Az alacsony fokozatú (low grade) savós daganatokban BRAF- és KRAS-eltérések mutathatók ki; ilyen esetben a MEK-gátlók lehetnek hatásosak (1. táblázat).

A II. csoportba az éretlen (high grade) savós daganat került, amely a petevezeték hasi szájadéka körül kialakuló savós tubaris intraepithelialis carcinomából gyorsan fejlődik ki (11). Ezek alapján merül fel a petevezetékek megelőző eltávolítása a korábbiakban alkalmazott megelőző függelékeltávolítás helyett, egyéb okból végzett nőgyógyászati hasi műtéteknél (10-12). A hámeredetű petefészekrákok 60–70%-a tartozik ebbe a csoportba. Molekuláris szerkezetük és a kezelésre adott válaszarányuk is különbözik. Az éretlen savós daganatok genetikailag kiegyensúlyozatlan sejtjeiben P53-hiba mutatható ki; 80%-ban érzékenyek a sejtmérgező kezelésre (8).

Lényeges, hogy mindegyik szövettani csoportban kimutatható az érfal endothel növekedési faktorának (VEGF) fokozott kifejeződése, amely lehetőséget teremt az érképződésgátló (angiogenezis-gátló) szerek alkalmazására petefészek-daganatok esetében is (13). A kutatási eredmények azt mutatják, hogy

jelentős különbség van a kezelésre adott válaszból és a túlélésben a daganat szövettani formája szerint. *Mackay és munkatársai* (14) 8704 beteg, valamint *Winter és munkatársai* (15) 1895 beteg adatait értékelték, és azt találták, hogy a taxán–platina kezelés a savós és az endometrioid daganatban szenvedőknél hatásos, a világossejtes és nyákos daganatosoknál kevésbé: ők lényegesen rövidebb ideig éltek. Fontos megállapítás, hogy a hámeredetű petefészekrákok fokozottan képezik a VEGF-et, ezért a kezelésben a VEGF-gátlók jelentősek lehetnek (13).

A petefészekrákok sokfélék, ezért a kezelési javaslatokat a szövetszerkezetük szerint határozzák meg. A nyákos daganatok kezelésére, a gyomor-bélrendszeri rákoknál bevált capecitabin és oxaliplatin +/- bevacizumab kezelés mintájára, a paclitaxel-carboplatin +/- bevacizumab adását javasolják.

## ■ A GYÓGYSZERES KEZELÉS GYAKORLATA NAPJAINKBAN SEJTMÉRGEZŐ KEZELÉS

Az első vonalban alkalmazott platinaalapú szabvány kezelési módszert követően a hatékonyság fokozása volt a következő cél. Vizsgálatokat a mennyiségerősség (dose-dens), a hasüregi kezelés, a hármas gyógyszerek, valamint új, platinatartalmú kezelések irányában végeztek (16).

A mennyiségerősség (dózisdenzitás és dózisintenzitás) (17, 18) kezeléseknél az adott hatóanyag összmenyisége nem változik, csupán az adagolás többszöri, a beteg rövidebb idő alatt kapja meg ugyanazt a mennyiséget. Ennek célja a hatóanyag csúcstöménységének és ezzel a mellékhatásoknak a csökkentése úgy, hogy a hatóanyag kezelési vérszintje tartósabban maradjon fenn. Klinikailag a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának csökkenése és a kezelés hatékonyságának javulása várható.

A mennyiségerősség kezelése kialakítása általában a dose-dens kezeléseknél tapasztalatain alapul. Ennek során már megnövelt az összmenyiség, ugyanakkor az időbeni adagolás változatlan. Célja, hogy fokozzuk a kezelés hatékonyságát a mellékhatások súlyosbodása nélkül. A hámeredetű petefészekrákok mennyiségerősség kezelésével foglalkozó tanulmányban a szokványos paclitaxel-carboplatin kezelést hasonlították össze a carboplatin 3 hetente + paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> hetente, azaz ciklusonként három alkalommal, adagolási formával. A carboplatin mennyisége tehát mindkét karon egyforma

1. táblázat. A petefészekrák szövettani csoportjai

	Szövettani típus	Molekuláris eltérés	Daganathoz vezető eltérés
I. típus	Érett, savós daganat	KRAS, BRAF és PIK3CA, ERBB2	Savós borderline daganat
	Nyákos daganat	KRAS és HOXA11	Cystadenoma/borderline daganat
	Endometrioid	HOXA10; PTEN és MMR jelátvitel gátolt; ARIDIA	Atypusos endometriosis
	Világossejtes	PTEN és MMR, ARIDIA, jelátvitel gátolt	Atypusos endometriosis
II. típus	Éretlen savós	BRCA1, BRCA2 és TP53 hibák	Tubaris intraepithelialis carcinoma

(AUC6) volt, a paclitaxel mennyisége azonban ciklusonként 175 mg/m<sup>2</sup>-ről 240 mg/m<sup>2</sup>-re növekedett (18). Az új kezelési mód a javulás időtartamát a szokványos kezeléssel elérhet 17,2 hónapról 28 hónapra növelte, és az átlagos túlélés is szignifikánsan hosszabb volt (58,7 és 51,1 hó) (17-18). Az alcsoportok elemzése azonban azt mutatta, hogy a kezelés előnye csak azoknál érvényesül, akiknél a daganatot nem lehetett tökéletesen eltávolítani; a maradékdaganat nagyobb volt 1 cm-nél. Az új kezelésben részesülőknél a mellékhatások közül csak a vérszegénység és fáradékonyság volt gyakoribb.

Hazánkban ez a kezelés nem szabvány, alkalmazására csak előzetes engedélyeztetést követően van lehetőség.

További értékes adatokat szolgáltat az a vizsgálat, amely mindkét hatóanyag esetében vizsgálja a mennyiségerősség hatékonyságát (19).

### HASÜREGI KEZELÉS

A petefészekrák a hasüreg betegsége, a leváló daganatos sejtek abban szóródnak és tapadnak meg. A hasüregi folyadék élettani, óramutató járásával megegyező irányú áramlása miatt elsősorban jobb oldalon, a felszálló vastagbél melletti árokban, a rekesz jobb felén, a májtokon és a csepleszben alakulnak ki áttétek. A daganat a belek felszínén és a bélfodorban adhat áttétet, a belek lumenébe azonban ritkán tör be, de kiterjedt béláttétek esetén bélelzáródást okoz (6). A hasüregi gyógyszerbevitel, amelynél a hatóanyag közvetlenül érintkezik a ráksejtekkel, elvileg fokozhatja a kezelés hatékonyságát. Az Amerikai Nemzeti Rákhálózat legfrissebb ajánlása szerint (4) ez a kezelés válogatott, olyan III. stádiumú esetekben javasolt, amikor a daganatot csaknem teljesen eltávolítható, a visszamaradt daganat 1 cm-nél kisebb, úgynevezett kistérfogatú maradékdaganat. Ezt az ajánlást véletlenbeválasztásos vizsgálatok igazolják (1. fokú bizonyíték). Az ugyancsak optimális eredménnyel műtöt II. stádiumú esetekben még további vizsgálatoktól várják az eredmények megerősítését (jelenleg csak 2A bizonyítási szint). Az említett ajánlás I. és IV. stádiumban nem javasolja a hasüregi kezelést. Lényeges kérdés a vérképzőszervi károsodás, amelynek mérséklődése ugyancsak várható lenne a hasüregi kezelésnél. Több vizsgálat eredményei szerint az IP alkalmazás 20–25%-al csökkentette a halálozást a szokványos kezelésekhöz viszonyítva (20–22), a mellékhatások azonban jelentősen fokozódtak. Elsősorban a kezelési nehézségek és az állandó porttal kapcsolatos gondok miatt nem honosodott meg ez a kezelési módszer Európában, de az Egyesült Államokban válogatott esetekben viszonylag gyakran élnek vele. Az IP kemoterápia biztató formája a műtét alatti kezelés, amelyet gyakran hőkezeléssel (hyperthermia) is társítanak.

### AZ ÉRKÉPZÉS GÁTLÁSA (ANGIOGENEZIS-GÁTLÁS)

A petefészekrák kezelésében is reményt keltő az alapkezelést kiegészítő célzott kezelés. A daganat érképződését gátolja a bevacizumab, amely egy monoklonális ellenanyag, a VEGF közvetlen gátlásával fejt ki hatását. A petefészekrákok

95%-ában a VEGF fokozott kifejeződése mutatható ki (13). A VEGF növeli az erek – beleértve a hashártyai erek átteresztőképességét, emiatt a hasüregi folyadék felszaporodik, hasvíz keletkezik. A felszíni hám fokozott VEGF-kifejeződésének hatására az hasvíztermelés fokozódik. A petefészekrákok érdúsak; biológiai erőszakosságuk szorosan összefügg az érürőséggel (12). A bevacizumab a daganat ereit visszafejleszti, az új erek növekedését gátolja, a túlélő érhálózatban pedig csökkenti az átteresztőképességet, így erősíti a kezelés hatékonyságát. A bevacizumab alkalmazását két, III. szakasz vizsgálatban tanulmányozták (23). A kemoterápiával még nem kezelt, előrehaladott vagy áttétes petefészekrákban szenvedő betegek carboplatin–paclitaxel kezelését kiegészítették érképződést gátlóval, így eredményesebb volt a kezelés. A vizsgálatba 1873 megműtött, IIIC- vagy IV. stádiumú, hámeredetű petefészek-, elsődleges hashártyai vagy a petevezetékben kiinduló daganatos beteget vontak be. Az esetek 34%-ában optimális, 40%-ában szuboptimális műtétet végeztek, a betegek 26%-nál már a kórismézésnél áttétet észleltek. A betegeket véletlenszerűen csoportosították. Az első vizsgálati csoportba tartozók a szokásos carboplatin–paclitaxel kezelést kapták 6 alkalommal, placeboval kiegészítve. A második csoportban a placebo helyett bevacizumabot adtak 15 mg/kg mennyiségben, a harmadik karon a bevacizumab adását fenntartó adagban folytatták úgy, hogy a kezelés teljes időtartama 15 hónap volt. A vizsgálatban a progressziómentes (PFS) és az általános túlélési adatokat elemezték, és megfigyelték, hogy a kezelés mennyire biztonságos.

A progresszió, meghatározásuk szerint, lehetett kémiai, radiológiai és/vagy klinikai. Ennek alapján a PFS a szokványos kezelést kapó csoportban 10,3 hónap, az együttes kezelést kapó csoportban 11,2 hónap, a tartós együttes karon pedig 14,1 hónap volt. Ez utóbbi csoport esetében a javulás szignifikáns volt a szokványos carboplatin–paclitaxel kemoterápiához viszonyítva. Amennyiben a PFS-t a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) szerint értékelték (cenzorált analízis), a túlélés az első karon 12 hónapnak, míg a harmadik karon 18 hónapnak adódott. A különbség ebben az esetben is szignifikáns volt (16). A másodlagos végpontként vizsgált általános túlélés tekintetében a különböző csoportok között nem volt szignifikáns eltérés. A biztonságosság vonatkozásában a bevacizumabra, valamint a kemoterápiára jellemző mellékhatásokon kívül egyéb nem kívánatos hatást nem észleltek. A vizsgálat ezek alapján megállapította, hogy a szokásos carboplatin–paclitaxel kezelés bevacizumabkezeléssel kiegészítve és folytatva hatékonyabb, mint a szokványos kemoterápia. A kezelést a betegek jól viselték, a mellékhatások egyeztek a bevacizumab korábbi klinikai vizsgálatokhoz észlelt mellékhatásokkal.

Mások a bevacizumabot 7,5 mg-os mennyiségben adták 12 hónapig előrehaladott, áttétes, valamint I. és II. stádiumú petefészekrákos betegeknek is, összesen 1528 betegnek (G3-as/világossejtes I. és IIA stádium 10%; IIIB és IV. stádium, főleg savós 90%) (23). Az egyik csoportban a betegek a szabvány



paclitaxel–carboplatin kezelést kapták, a másik csoportban kiegészítették a kezelést bevacizumabbal úgy, hogy a betegek a 6. ciklus kemoterápiát követően további 12 ciklusnyi 7,5 mg mennyiségű bevacizumabkezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS, a másodlagos végpontok a tényyszerű válaszadási arány, az általános túlélés, a kezelés biztonságossága, továbbá az életminőség vizsgálata voltak. A PFS a kemoterápiás karon 17,3 hónap volt, míg a bevacizumabbal kiegészített karon ez 19 hónap, a különbség szignifikáns (16). A PFS meghosszabbodás a szuboptimálisan műtött, III. és IV. stádiumú betegeknél volt a legszembetűnőbb (15,9 hónap szemben 10,5 hónappal). Az általános túlélés előzetes elemzése azt mutatta, hogy az 1 éves túlélési arány a kemoterápiás karon 93%, a bevacizumabbal kiegészített kemoterápiás csoportban pedig 95%.

A fentiek alapján a szokásos paclitaxel–carboplatin kezelést és a bevacizumab együttes adását ajánlják a FIGO IIIB, IIIC és IV. stádiumú, hámeredetű petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges hashártyai rákban szenvedők első kezelésére (24); erre hazánkban is van lehetőség egyéni elbírálás alapján.

### ■ A KIÚJULÁS ÉSZLELÉSE ÉS MEGHATÁROZÁSA

Az optimálisan műtött és ezt követően 6 szériában alkalmazott taxán–platina kezelés hatására daganatmentessé vált betegek rendszeres ellenőrzése daganatjelző, fizikális és képalkotó vizsgálattal rendkívül fontos, tekintve, hogy az esetek kétharmadában két éven belül kiújul a daganat, és a képalkotó módszerrel igazolt kiújult esetekben az ötéves túlélés mindössze 10% (25). A daganat kiújulásának meghatározásában – ami napjaink nőgyógyászati onkológiai kérdések közül az egyik legtöbb gondot okozó kérdés – is történt változás (25). Több mint 10 éve, 2000-ben vezették be a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) szerinti meghatározást, amelyet 2010-ben újítottak meg (26, 27). A kiújulás kimutatására daganatjelzők (CA125, HE4), csak akkor alkalmasak, ha a vérszint a betegség megállapításakor magas volt, és a kezelés hatására normalizálódott; ekkor az ismételt emelkedés felveti a szerológiai kiújulás gyanúját (3). Klinikai tünetek hiánya esetén digitális keresztmetszeti képalkotó eljárások (CT, MR) és funkcionális képalkotó eljárások (PET-CT, PET-MR) alkalmasak a daganatfelderítésére (25, 29). A CA125-érték emelkedésének a megítélés nem egyértelmű. *Rustin és munkatársainak* (26) vizsgálata szerint a szerológiai recidíva (daganatjelző-emelkedés) alapján kezdett kezelés és a klinikai tünetek és/vagy képalkotó eljárásokkal kimutatott kiújulás esetén kezdett kezelés, jóllehet közöttük átlagosan 4,5 hónap idő telt el, a teljes túlélésben nem különbözött szignifikánsan. Ez azt támasztja alá, hogy az ismételt kezelés időpontjának meghatározása nagyon gondos mérlegelést igényel (26).

### ■ A SEBÉSZI ELLÁTÁS JELENTŐSÉGE

A petefészekrák kezelésében a sebészeti beavatkozás – az ún. sejtsökkenés (citoredukció) – mértéke döntően befolyásolja a beteg túlélését. A kezelési terv döntések sorozata: helyes

döntések vezethetnek a leghosszabb idejű minőségi életévekhez. Különös súllyal esik latba a műtét és a gyógyszeres kezelés összehangolása; csak a kettő megfelelő egyeztetésével kezelhetjük a beteget hatékonyan, ezért is döntő, hogy a beteget szakosodott központban lássák el. Az elmúlt évtizedek és napjaink gyakorlatában is a beteget nőgyógyász-onkológusok kezelik. A műteti eljárások és a gyógyszeres kezelés gyors fejlődése azonban szinte megoldhatatlan nehézség elé állítja az orvosokat: a beteget kiválóan műtő orvostól nem lehet elvárni, hogy a gyógyszerelésben is naprakész legyen (16). A nőgyógyászati daganatos betegek ellátásában egyre inkább részt vesznek a klinikai onkológia és a sugárkezelés képviselői.

A kiújulások kezelésében ismét szóbajön a műteti megoldás. A ma már hazánkban is bevezetett nőgyógyászati daganatsebészet ráépített szakvizsga (31) lehetővé teszi, hogy a daganatsebészetben megfelelően jártas nőgyógyászok végezzék a daganatos betegek életkilátásait meghatározó műtéteket. A betegek gyógyítása és az előbb említett megfontolt döntések meghozatala szakmaközi megállapodáson, daganatbizottsági véleményen kell, hogy alapuljon. Ennek kialakításakor új kezelési szemlélettel, új fogalmakkal szembesül a daganatgyógyász, úgy mint: köztes hasműtét (intervallum laparotomia), műteti optimalitás sejtsökkenés (citoredukció), platinaérzékenység stb. (16).

Változott a műteti eredmény értékelése is. Korábban az 1 cm-nél kisebb látható daganat visszamaradása esetén is optimálisnak tekintették a beavatkozást, napjainkban már csak a teljesen daganatmentes állapot fogadható el optimális sebészeti eredménynek. A környéki nyirokcsomók eltávolítása azon esetekben, ahol sikerül a látható daganat teljes eltávolítása, tovább javíthatja az eredményeket. A korai esetekben 15–17%-ban alakul ki nyirokcsomóáttét, harmadik stádiumban 31%-ban, a negyedikben pedig már 64%-ban mutatható ki a nyirokcsomókban rásejt, többnyire a para-aorticus, de a kismedencei nyirokcsomók is gyakran érintettek. A hematogén áttét nem jellemző, de esetenként előfordul a májban, lépben, igen ritkán a tüdőben is.

A látható daganat teljes eltávolítását követően a túlélés 70 hónapnál hosszabb lehet, ezért nagyon lényeges, hogy a műtét megfelelő szakmai gyakorlattal és felszereléssel rendelkező központokban végezzék (32). Az élvonalba tartozó nőgyógyászati onkológiai központokban 60–70%-ban sikerül optimális műtétet végezni, a hazai eredmények 40% körüliek a nagyobb forgalmúakban, országosan azonban még szerényebbek (33).

Az elsődleges ellátás talán legkritikusabb kérdése: mi történjen azokkal a betegekkel, akiknél részben teherbíró képességük, részben a daganat előrehaladottsága nem teszi lehetővé a daganat teljes eltávolítását? A neoadjuváns kezelés az elsődleges daganat megkisebbitésének egyik lehetősége. A műteti beavatkozást megelőző daganatellenes gyógyszeres kezelés csökkentheti a műteti szövődeményeket és a halálozást, és elősegítheti a teljes értékű sebészeti beavatkozást, az úgynevezett intervallum

laparotomia végzését és a kezelés teljessé tételét. Kérdés: a két-féle kezelési módszer (elsődleges vagy köztes daganateltávolítás) közül melyik a hatékonyabb? *Vergote és munkatársai* (34) 670 IIIC vagy IV. stádiumú, epithelialis petefészekrákos beteget kezeltek. A vizsgálatban elsőként a műtéten már átesett betegek vettek részt, akiknél azonban csak 41,6%-ban sikerült optimális nyílt hasi műtétet végezni. A szuboptimálisan műtött betegek 58,4%-ánál 3 ciklus kemoterápiát követően ismételt sejtcsökkentő műtétet végeztek, majd további 3 ciklus kemoterápiát adtak. A vizsgálatban összehasonlították a két betegcsoportban előforduló műtéti szövődmények gyakoriságát, valamint a betegség kiújulásáig eltelt időt. Kiderült, hogy a műtéti szövődmények aránya lényegesen magasabb volt az elsődlegesen szuboptimálisan operált betegeknél. A 8 éves utánkövetés alatt a két betegcsoport között nem találtak érdemi különbséget sem a kiújulásig eltelt időtartam, sem a teljes túlélés vonatkozásában. Napjaink folyamatban levő vizsgálatainak előzetes adatai, úgy tűnik, megerősítik a neoadjuváns kezelés helyét az előrehaladott (stádium IIIC) hámeredetű petefészekrákos beteg ellátásában. A korábbi elvek az elsődleges műtétet helyezték előtérbe, emellett napjainkban a tumormentességre való törekvés a legfontosabb szempont. Cél, hogy a legjobb életminőség mellett az elsődleges ellátás a legteljesebb daganatmentességet biztosítsa a betegnek az elsődleges műtét és kemoterápia vagy a neoadjuváns kezelés és műtét útján (16).

A kiújuló platinaérzékeny daganatok ismételt műtéti kezelése ellentmondásos megítélésű. *Bristow* (35) kiemeli, hogy a műtét csak akkor lehet eredményes, ha sikerül a daganatos elválasztást teljes egészében eltávolítani. *Harter és munkatársai* (36) előretekintő vizsgálatot végeztek, és úgy vélik, hogy azokat a betegeket szabad megműteni, akiknél az elsődleges műtét optimális volt, megfelelő általános állapotban vannak, és nincs kimutatható hasvíz. *Tian és munkatársai* (37) 1075 beteg adatait elemezve megkülönböztettek kis és nagy kockázatú csoportokat a műtét várható eredményességének megítélésére: az előbbiben 53,4%-ban, az utóbbiban 20,1%-ban lehetett a kiújult daganatot teljesen eltávolítani. A nemrégiben közölt, sokközpontú vizsgálat a platinaérzékeny kiújulások kezelését vizsgálta: a csak gyógyszeres kezelést hasonlították össze a műtét és gyógyszeres kezeléssel (38).

A másodszori műtétet követően az ismételt gyógyszeres kezelés szükségeszerű. A számos rendelkezésre álló másodvonalbeli gyógyszerekből kell kiválasztani a beteg számára a legmegfelelőbbeket, figyelembe véve az elsődleges kezelés formáját és az arra adott választ, valamint a daganatmentes időszak hosszát, amely 12 hónapon túl platinaérzékeny, 6 és 12 hónap között részlegesen platinaérzékeny, 6 hónapon belüli kiújulás esetén platinaérzékeny megítélést jelent (26). A platinamentes időszak meghatározó a további kezelés szempontjából (6). A platinaérzékeny daganatokat, amikor a kiújulás 1 éven túl következik be, jó eredménnyel lehet ismételt platinaalapú kemoterápiával kezelni, amelynek eredményessége felülmúlja az egyedüli platinakezelését (39). A platinaérzékeny, illetve

refrakter betegek kezelése esetén a panaszok enyhítése, az életminőség megőrzése a legfőbb cél. Ezek a betegek rendszerint meghalnak egy éven belül.

Kezelésre a heti vagy 3 heti paclitaxel, topotecan, PEG-ilált doxorubicin és gemcitabin adagolás jöhet szóba, az eredményesség 15% körüli, és az általános túlélés nem több mint 3–4 hónap. Az újabb irodalmi adatok szerint a petefészekrákban nagy mennyiségben kifejeződő folát-receptorokhoz kötődő folsav-desacetylvinblastin és a PEG-ilált liposzomális doxorubicin kezelés eredményes a platinaérzékeny petefészekrákos nőknél (40).

## ■ KÖVETKEZTETÉSEK

A petefészekrák kezelésében javasolt változások számos hazai nőgyógyászati daganatos beteget kezelő osztályt állítanak néhez feladat elé. A patológiai osztályok számára a szokásos szövettani lelet kiadása megoldott, az új, molekuláris eltéréseket is figyelembe vevő alcsoportokba sorolás már gyakran meghaladja az osztály anyagi lehetőségeit. A műtét előtt és a kezelést követő ellenőrzéseknél a daganatjelzők vizsgálatán kívül a korszerű keresztmetszeti képalkotó eljárások (spirál-CT, MR, PET-CT) elérhetőségét és ennek anyagi feltételeit is szükséges biztosítani. A beteg sorsát meghatározó műtéti beavatkozást nőgyógyászati onkológiai központokban, megfelelően gyakorolt – a jövőben akár „nőgyógyászati daganatsebészet” ráépített szakvizsgát is tett – orvoscsoport végezze az optimális műtéti eredmény biztosítása céljából, vagyis, hogy látható daganat ne maradjon vissza. Azon esetekben, ahol nem várható optimális eredmény a műtéttől, a neoadjuváns kemoterápia hozhat jobb lehetőséget a halasztott műtéti megoldásban. A gyógyszeres kezelésben nagyobb szerepet kell biztosítani a célzott kezelésnek az érzékelést gátló szerek alkalmazásával. A szisztémás kezelésen kívül a hasüregi kezelés is elősegítheti a kezelési eredmények javulását. Daganatkiújulás esetén a daganatbizottság feladata a szerológiai, a képalkotó, valamint a klinikai állapot megítélése, az ismételt műtéti és/vagy gyógyszeres kezelés időpontjának és formájának a meghatározása.

## IRODALOM

1. <http://www.oncol.hu/rakreg/stat3/index.html>.
2. Eucan Cancer Factsheets: Ovary <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne> 2013 July.
3. *Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al.; ESMO Guidelines Working Group.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):24–32.
4. *Morgan JR, Alvarez RD, Armstrong DK, et al.* Ovarian Cancer, Version 2. 2013 *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1199–209
5. *Raja FA, Chopra N, Ledermann JA.* Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl):118–27.
6. *Szánthó A.* Az ovarium rosszindulatú daganatai. In: Tulassay Zs, Matolcsy A. (szerk.) *Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest; 2011:411–7.
7. *McCluggage WG.* Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420–32.

8. Prat J. New insight into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncol* 2012;23(Suppl 10):111–7.
9. Ayhan A, Mao TL, Sekin T, et al. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1310–5.
10. Vang R, Shihle M, Kuman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013;62:44–58.
11. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:471–83.
12. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1603–16.
13. Burger RA. Role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *J Gynecol Oncol* 2010;21:3–11.
14. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945–52.
15. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7.
16. Révész J, Szánthó A. Az epithelialis petefészekrákok gyógyszeres kezelése az első vonalban *Klin Onkol* 2014;1:15–21.
17. Isonishi S, Yasuda M, Takahashi F, et al. Randomised phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin versus dose dense weekly paclitaxel in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl)/abstract 5506.
18. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Japanese Gynecologic Oncology Group. Lancet Oncol* 2013;14(10):1020–6.
19. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;27:3628–35.
20. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950–5.
21. Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–7.
22. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
23. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473–83.
24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase III Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy in woman with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–96.
25. Marcus CS, Maxwell GL, Darcy KM, et al. Current Approaches and Challenges in Managing and Monitoring Treatment Response in Ovarian Cancer. *J Cancer* 2014;5:25–30.
26. Pujade-Lauraine E. How to approach patients in relapse. *Annals of Oncology* 2012;24 (Suppl 10):128–31.
27. Miller RE, Rustin GI. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498–502.
28. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer InterGroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419–23.
29. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal Ca-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936–44.
30. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155–63.
31. 69/2013 (XI.19) EMMI-rendelet.
32. Martinek IE, Kehoe S. When should surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer take place? *J Oncol* 2010;85:2028–34.
33. Kim K, Hernlund E, Hernadi Z, et al. Treatment patterns, healthcare utilization, and costs of ovarian cancer in Central and Eastern Europe using a Delphi panel based on a retrospective chart review. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:823–32.
34. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
35. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265–74.
36. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289–95.
37. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012;19:597–604.
38. van de Laar R, Zusterzeel P, Van Gorp T, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCcer trial): a multicenter randomised controlled study *BMC Cancer* 2014;14:22–9.
39. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual data. *Ann Oncol* 2013;24:3028–34.
40. Neumann RW, Coleman RL, Burger RA, et al. A Randomised phase II Trial comparing Vintafolide (EC145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1–9.

## Az elhízás és a méhestrák

BŐSZE PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: bosze@eagc.eu

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A méhestrák és a kövérség sokrétűen függ össze: lényeges a daganat kialakulása, de a túlélés szempontjából is. A kövéreknél jóval gyakrabban keletkezik méhestrák és másféle rák is, mint a szabályos testsúlyúaknál. Oka a kövérség okozta gyulladási állapot, a hosszú időn keresztül, progeszteronnal nem ellensúlyozott ösztrogénhatás, valamint a mozgásszegény életmód és a helytelen táplálkozás. Ugyanezekkel magyarázható, hogy a kövér nőkben gyakorta alakul ki inzulinérzékenység és cukorbetegség; ezek tovább fokozzák a méhestrák kialakulásának a veszélyét. Fogyasztással, életmód-változtatással elhárítható a veszély. A kövér nők megfelelő felvilágosítása tehát lényeges, ez része a nőgyógyászati rendelésnek. Hasonló megfontolások a kezelt kövér méhestrákos betegeknek is érvényesek. Az ellensúlyozatlan ösztrogénhatás időnkénti megszakítása progeszteronnal a méhestrák kivédésének leghatékonyabb módszere. A kövér méhestrákos betegek kezelése körülményes lehet, ellátásuk daganatközpontokba való.

**Kulcsszavak:** méhestrák, kockázat, kövérség, inzulinérzékenység, életmód

### ■ ABSTRACT

Obesity has long been recognized as a risk factor for many chronic diseases (diabetes, disorders of the cardiovascular system etc.) and several types of cancer. The International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded there was adequate evidence for a link between obesity and the risk of cancer already in 2002.

Obesity is generally acknowledged as a risk factor for endometrial cancer, as accumulated adipocytes increasingly produce estrogens via conversion of androgens by aromatase, and this is involved in deregulated cell growth and metastasis in early endometrial carcinogenesis. However the exact mechanisms leading to the elevation in cancer risk are incompletely understood, although several plausible mechanisms have been proposed. These mechanisms center on derangements of metabolism and endocrine signalling.

Physical activity and weight loss reduce the risk of endometrial cancer and the protective effect of progesterone is well known.

Management of obese women with uterine cancer requires special considerations, therefore should be treated in cancer centers. They have a poorer outcome compared to lean women. The poorer outcomes in obese women probably reflect a true biological effect of adiposity on survival.

**Keywords:** endometrial cancer, obesity insulin resistance, quality of life

### A dolgozatban előforduló gyakoribb rövidítések:

AKT	egértörzs neve, azonos a proteinkináz-B-vel, PKB
AMPK	adenozin-monofoszfát [AMP] által serkentett protein-kináz, AMP-függő kináz
BRCA-gén	breast cancer gene (emlőrákgén)
DHEA	dehidro-epi-androszteron
DHEAS	dehidro-epi-androszteron-szulfát
E <sub>1</sub>	ösztromon
E <sub>1</sub> S	ösztromon-szulfát
E <sub>2</sub>	ösztrodiol
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor (epidermalis növekedési tényező jelfogó)
EIF4E	eukarióta iniciációs faktor
ER	ösztrogénjelfogó/receptor
ERK	sejten kívüli jellel szabályozott kináz
ESS	endometrial stromal sarcoma
FTO-fehérje	fat mass and obesity associated protein
G	grade, daganatértétség
GAP	GTPáz serkentő fehérje, GTPase-activating protein
GLUT	glucose transporter type, glükózszállító
IGF	insulin-like growth factor (inzulinszerű növekedési tényező)
IGFR	insulin-like growth factor receptor (inzulinszerű növekedéstényező jelfogó)
IL6	interleukin-6
IRS	insulin receptor substrate
MAPK	mitogen activated protein kinase, más néven: MAP-kináz, illetőleg ERK
MEK	MAP/ERK-kináz, mitogénaktivátor fehérje-kináz
mTOR	mammalian target of rapamycin
PAR	proteázokkal aktiválható receptor
PCOS	soktömlős petefészekbántalom (polycystic ovary syndrome)
PDK1	foszfatidil-inizitol-függő kináz-1 – foszfatidil-függő kináz
PI3K	foszfoinozid-3-kináz



PIP	foszfatidil-inozitol-4-foszfát
PR	progeszteronjelfogó/receptor
PTEN	foszfatáz-tenzin homológ, phosphatase and tensin homolog
RAS (p21 <sup>RAS</sup> )	Rat sarcoma; fehérjekináz: a GDP-t cseréli GTP-re
SHBG	sex hormone-bindig globulin
SOS	son of sevenless
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$
TSC	tuberous sclerosis complex

## ■ BEVEZETÉS

Meglehetősen tetemes irodalmi adat bizonyítja, hogy a kövérség elősegíti a vastagbélrák, a méhtrák, az időskori emlőrák, a világossejtes veserák és a nyelőcsőrák kialakulását, és nagyon is valószínű, hogy a petefészek-, pajzsmirigy-, tüdő-, hasnyálmirigy- és az epehólyagrák keletkezésében is van szerepe (1–3); kövéreknél ugyanis ezek a daganatok lényegesen gyakoribbak. A méhtrákban szenvedőknek például ~50%-a kövér. Az összefüggés fordítva is bizonyított: ezek a rákok ritkábban keletkeztek a lefogyott (testsúlyvesztés 15–30%) kövéreknél, szemben azokkal, akik nem adtak le a testsúlyukból – a fogyás rákcsökkentő előnyét különösen a nőknél figyelték meg (4).

A kövérség rákelőidéző hatása társadalmi jelentőségű, hiszen az elhízás népbetegség; az Egyesült Államokban már kövérségjárványról beszélnek: a 40–60 éves nők ~35%-a, a 60 év felettiek ~40%-a túlsúlyos (6–7). Számítások szerint az Egyesült Államokban évente 90 000 halállal lenne kevesebb a kövérség megszűntetésével (8).

## A KÖVÉRSÉG GYULLADÁSÁLLAPOT

A kövérség sejtes és molekuláris gyulladás állapotot tart fent, amelyet idült gyulladásállapotnak nevezhetünk – megkülönböztetésül a mikrobák okozta gyulladástól. A gyulladás állapot klinikailag nem nyilvánul meg, nincsenek tünetei, de a gyulladást jelző molekulák (például a CRP [C-reaktív protein]) már megszorodhatnak.

Az idült gyulladás hatására a zsírszövetekben gyulladáskeltő és más citokinek, különböző fehérjék stb. keletkeznek; a zsírszövetekhez falósejtek kapcsolódnak, és termelnek citokineket (TNF $\alpha$ , IL6 stb.). Ezek a molekulák a hámsejtekhez kötődve megzavarják azok működését: beindulnak a kóros kapcsolódások, gátlódnak a jelátvitel stb., és végül létrejöhet a ráksejt. A részletekre nem térhetek ki.

Testsúlycsökkenésre a gyulladáskeltő molekulák eltűnnek, és megszakadnak a rákképződéshez vezető molekuláris utak. Minden bizonnyal ez is közrejátszik abban, hogy a fogyás következtében csökkent a rákképződés veszélye (5.).

## A KÖVÉRSÉGGEL KAPCSOLATOS FOGALMAK ÉS MUTATÓK

**Kövérség** A kövérség a bőr alatti (subcutan) és a zsigeri (visceralis) zsírszövet kóros felszaporodása; a kettő mértéke rendszerint különbözik. A bőr alatti zsírszaporulat a hasi

elhízási, a zsigerek körüli a zsigeri körvértség. Az anyagcsere szempontjából a zsigeri zsírszövet a sokkal jelentősebb: a hormonok, citokinek stb. többnyire ebben képződnek. A bőr alatti zsírszövet működése jóval visszafogottabb.

A kövérség nagyon ritka kivétellel az energiaegyensúly megbombolásának következménye, a betegség okozta elhízás kivétel. Az ok tehát: több az energiafelvétel, mint a -leadás; a különbség a zsírszövet szaporodásával raktározódik. A testsúly megtartása az energiafelvétel és -leadás egyensúlyával érhető el, a fogyáshoz pedig csökkenteni kell a felvételt és fokozni a leadást, önmagában egyik sem elégséges.

**Zsírszövetek (adipocyták)** A zsírszövet nemcsak energiaraktár; a zsírszövet számos, biológiailag hatásos molekulát is elválasztanak, amelyeket adipokineknek nevezünk. Használatos az adipocitokinek megnevezés is, talán, mert sokféle citokin képződik.

Az adipokinek a legkülönbözőbb szövetek sejteinek megannyi jelátvitelét elindítják; így vesznek részt helyi és általános gyulladásos folyamatokban, a sejtműködés szabályozásában. Hatásukat kifejezhetik a saját sejtjükben (autokrin), a szomszéd sejteken (parakrin) és a távoli sejteken (endokrin). Az adipokinek sokaságát nem sorolhatom fel, csupán kettőt emelek ki: ezek jelentősek a méhtrák szempontjából is.

### Adiponektin (ACRP30, AdipoQ)

Az adiponektin kizárólag a zsírszövetekben képződő peptidhormon, a szérumban 3–30 mg/ml mennyiségben van jelen. Gátolja a gyulladáskeltő citokineket (TNF $\alpha$ ), és serkenti a gyulladásgátlókat (IL10), így szorítja vissza a kövérséggel és a cukorbetegséggel összefüggő elváltozásokat. Fékezi továbbá a daganatok növekedését az érzékelés akadályozásával.

### Leptin

Elsődlegesen a zsírszövetekben képződik, és a jelfogójához (OBR) kötődve hat. Legfőbb feladata a zsírraktárak szabályozása, de fokozza a sejtek burjánzását, gátolja a sejtvégzetet (apoptosis), és elősegíti az érzékelést; így sarkallja a daganatok növekedését.

**Mutatók** A testsúly egészséges vagy kóros voltát szokásosan a testméretekkel (testsúly, magasság, derék- és csípőkörfogat) határozzák meg, a vizsgálatok zömében is ezt alkalmazták. A zsírszövet mennyisége és elosztódása mérhető továbbá ultrahanggal, MR- és CT-vizsgálattal, bioelectrical impedance analysis (BIA) és a bőrredő (bőr alatti zsírszövet) vastagságának mérésével – a klinikai vizsgálatokban azonban csak elvétve alkalmazzák ezek a módszereket. A testméreti adatokkal az elhízásra és a zsírszövet elosztódására is következtetünk. Az előbbi az ún. testtömegmutatóval (BMI [body mass index]) határozzuk meg, amely a testsúly és a testmagasság aránya.

A BMI-t Quetelet írta le több mint két évtizeddel ezelőtt, és Quetelet-indexnek nevezték (9). Ennek alapján megkülönböztettek kövéreket ( $>30 \text{ kg/m}^2$ ) és nem kövéreket (non obese) ( $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (10). A Quetelet-indexet később BMI-re változtatták. Ma is ez a legelterjedtebben alkalmazott mutató a zsírszövet mennyiségének általános megítélésére. A BMI fajlagossága (specifitása) nagy: a nagyobb értékek jól jelzik az elhízást; ugyanakkor a módszer érzékenysége (szenzitivitás) kicsi: az élettani értékek között is vannak olyanok, akiknél a zsírszövet felszaporodott. Ezért is tartják fontos a zsírmennyiség elosztásának a meghatározását.

#### A ZSÍRSZÖVETI MUTATÓK MÉRÉSE, KISZÁMÍTÁSA

**Testsúlymérés** A testsúlymérés legmegfelelőbb módja, ha reggel, étkezés előtt, vizelés és lehetőleg székelés után mérjük; legfeljebb a fehérnemű viselése megengedett. Lényeges, hogy összehasonlításoknál ugyanolyan körülmények között végezzük a mérést. A mérés körülményeitől függően 1–2 kg eltérés is előfordulhat, de ennek nincs komoly gyakorlati jelentősége. A tudományos felméréseknel lényeges az előírt mérés betartása.

**Testfelszín** A testfelszín a testsúly és a testmagasság alapján az ún. testfelszín számítottákkal egyszerűen megállapíthatjuk.

**Testtömegmutató** Kiszámítása és értékei.

$$\text{Kiszámítás: } \frac{\text{testsúly kg-ban}}{\text{testmagasság méterben mért négyzete}}$$

WHO szerinti osztályozás (Organization WH, editor. World Health Organization BMI Classification. World Health Organization; 2013)

Élettani érték	18,5–24,9 kg/m <sup>2</sup>
Enyhe elhízás (túlsúly, overweight)	25–29,9 kg/m <sup>2</sup>
Közepes elhízás (kövérség, obese)	30–39,9 kg/m <sup>2</sup>
I-es fokozat	30–34,9 kg/m <sup>2</sup>
II-es fokozat	35–39,9 kg/m <sup>2</sup>
Jelentős elhízás (beteges elhízás, morbid obese)	>40 kg/m <sup>2</sup>
Soványág (underweight)	<18,5 kg/m <sup>2</sup>

**Derékkörfogat** Az alsó borda és a csípőcsont közötti távolság közepén mért testkörfogat. Az élettani érték nőknél 80 cm alatt van.

**Csípőkörfogat** A fenék legszélesebb pontján mért testkörfogat.

**Derék-csípő arány (waist-to-hip ratio, WHR)**

Élettani érték	<0,7
Enyhe hízás	0,7–0,8
Kövérség	>0,8

**Szakaszos hízás** A felnőttkori (20 éves kor utáni) hízás-fogyás-hízás stb. A fogyásnak nincs nemzetközi meghatározása; általában a 9+ kg súlyleadást veszik fogyásnak.

A derékkörfogat elsősorban a zsigeri zsírszövet mutatója, jóllehet utal a bőr alatti zsírszövet mennyiségére is, és összhangban van a BMI-vel: a kétféle mérési mutatóval kielégítően megállapítható a tevékeny zsírszövet mennyisége (11). A derékkörfogat/testmagasság arány szintén megfelelően utal a zsírelosztásra, emelkedett értékek főleg az anyagcsere-betegségekkel társulnak.

Használatos még a derékkörfogat/csípőkörfogat arány, amely szintén a zsírelosztásról tájékoztat. Ez a mutató csupán méréselken cseng egybe a BMI-vel.

Összegezve: a klinikai gyakorlatban és a tudományos felmérésekben is szokványosan a BMI-t használjuk az elhízás megítélésére. A csípőkörfogat mérése szerencsésen egészíti ki, mert belőle képet alkothatunk a zsírszövet elosztódásáról is.

#### ■ A MÉHTESTRÁKOK FELOSZTÁSA

A méhtestráknak más néven méhnyálkahártyaráknak, jellegzetességeik szerint két formáját különböztetjük meg: az I-es és a II-es formájú (type I és II) méhtestrákot/méhnyálkahártyarákot. Az I-es formájú méhtestrák a sokkal gyakoribb, az összes méhtestrák több mint 80%-ka tartozik közéjük.

- Az I-es formájú méhtestrák a méhnyálkahártya mirigyéből ered (méhnyálkahártya- [endometrioid] mirigyirák), és az ellensúlyozatlan ösztrogénhatásra kialakuló, kóros (atípusos) méhnyálkahártya-túltengésből képződik. Szövettanilag, a mirigyek elkülönülésének (differenciálódás) mértéke szerint megkülönböztetünk 1-es, 2-es és 3-as fokozatot (G1-3 [G = grade]); a jól elkülönültek (G1-2) a gyakoriak. Általában korai állapotban kórismézik, amikor a daganat nem vagy csak alig terjed a méhfalba, és kedvező kimenetelű. Szokványosan a PTEN, a KRAS, a PI3KCA, a CTNNB1 és a DNS-helyreállító (mismatch repair) gének hibái és mikroszatellita-bizonytalanság fordulnak elő, de gyakoriak az ER (ösztrogén jelfogó/receptor), a PR (progeszteron jelfogó/receptor) és az EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermalisnövekedéstényező-jelfogó) eltérései is. A betegek között sok a nem szült, a kövér és a cukorháztartás zavarában szenvedő. Leginkább a változókorú nők betegsége, de kialakul ivarérett korban és időseknél is.
- A II-es formájú méhtestrák a savós, a világossejtes (clear cell), a laphám és a differenciálatlan rákok, az ún. nem endometrioid rákok csoportja, és idesoroljuk a carcinosarcomát (mirigyszarkóma, korábbi néven: rosszindulatú, kevert Müller-daganat) és a méhnyálkahártya-stromasarcómát (ESS – endometrial stromal sarcoma). Az I-es formánál jóval ritkább (<20%), főleg időseknél fordul elő, és a kövérség, cukorbetegség sem olyan gyakori; kevésbé ösztrogénfüggő. Gyakran előrehaladott állapotban kórismézzük, leginkább éretlen daganat, mélyen beszúri a méhfalat, és nemegyszer szóródik szét a hasban, hasonlóan a petefészekrákhoz. Kórjósolata kedvezőtlen. Jellegzetes a P53-génhiba előfordulása. Egyéb génelterések: az E-cadherin és az EGFR2 túlműködése.

Ismeretes még az áttétes és az örökletes méhtestrák elnevezés. Egyik sem önálló egység. Az áttétes jelző arra utal, hogy a méhtestrákok zöme helyi-környéki elváltozás, vagyis nem ad áttétet. Az örökletes jelző pedig a kóreredetet különbözteti meg; jószerivel csak a Lynch-II-tünetegyüttesben fordul elő. A BRCA-hiba (breast cancer) minden bizonnyal nem társul a méhtestrákkal, mégis több I-es formájú méhtestrák fordult elő a BRCA1-hibás nőknél; ez minden bizonnyal a kiegészítő tamoxifenkezelés következménye (11.).

**■ A MÉHETSRÁKRA VONATKOZÓ FONTOSABB JELÁTVITELEK**

Az élő szervezet szabályozása kölcsönhatások eredménye, a kölcsönhatások pedig jelzésekkel, jelátvitellel valósulnak meg. A betegségek a jelzések kisiklásai; ezek megannyi ok (gyulladás, elfajulás, génhiba stb.) miatt jöhetnek létre.

A jelátvitel a molekulák egymásra hatása – szokványosan enzimek gerjesztik egymást láncszerű folyamatként: valamely bekapcsolt enzim élénkit egy másikat, az meg a következőt stb. A gerjesztés (aktiválás) általában foszforilálással (foszfátcsoport hozzákapcsolásával) megy végbe, jóllehet számos más formája is van, például a foszfátcsoport elvonása (defoszforilálás).

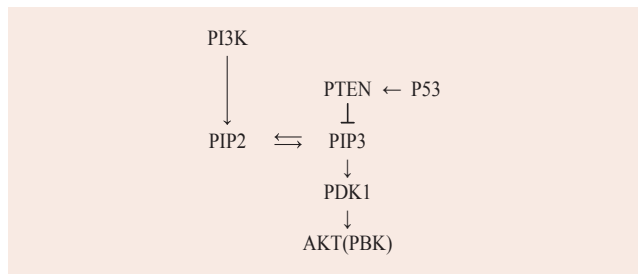
A jelátvitel a jeladó és a jelet végrehajtó molekula között valósul meg. Az előbbi szokványosan jelmolekulával üzen, ezt egy fehérje fogadja – jelfogó, receptor –, és átszállítja a jelzést a sejtplazmán a sejtmagba a DNS-hez, beindítja az érintett géneket, és megindul a génátíródás, a fehérjeképződés. A továbbiak a keletkezett fehérjék hatása szerint alakulnak. A jelátvitel tehát több mozzanatból áll. Lényege: a jelvivő anyag képzése és kifejezése vagy kibocsátása, hogy a célsejt megkösse, és válaszoljon a küldött jelzésre. A biológiai jelátvitelben alapvetően megkülönböztetjük a sejten kívülről érkező és a sejten belül keletkező jelek közvetítését.

A jelút (jelátviteli út) a jelátvitel útvonala: a jelfogótól a végrehajtó (átíró) molekuláig. A jelvonala jelátviteli szakasz, tehát csak része a jelútnak, amely szokványosan megy végbe, és beépülhet több jelútba is.

Az alábbiakban a méhetestrákkal kapcsolt, elsősorban a kialakulásában lényeges jelátviteli utakat/vonalakat ismertetem vázlatosan – csak annyira, hogy a kövértség és a méhetestrák összefüggése érthető legyen.

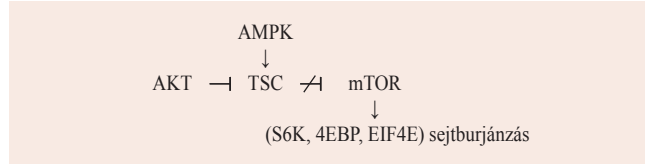
**A PI3K-AKT JELVONAL**

A PI3K serkenti az AKT-enzimet a PIP2 foszforilálásával, amelyből PIP3 keletkezik. A PIP3 egy másik enzim (PDK1) segítségével tevősití az AKT-t. A PI3K-AKT jelvonala tehát a PI3K-től az AKT-enzim működésbe hozásáig tart. Ez a jelvonala nagyon sokféle jelátvitelnek a része: a PI3K többféle jelfogóhoz kapcsolódva gerjesztődhet; ugyanígy az AKT is megannyi molekulával léphet kapcsolatba, ekként a hatása is sokrétű; alapvetően attól függ, hogy PI3K melyik jelvivővel társul – részletezésük messzire vezetne. A PTEN defoszforilálja a PIP3-at PIP2-vé, és megállítja a folyamatot.



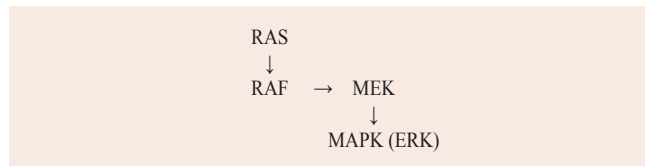
**AKT-MTOR JELVONAL**

Az AKT gátolja a TSC-t, amely fékezi a sejtnövekedést és osztódást serkentő mTOR-t. Az AKT ezt a gátlást szünteti meg; ennek következtében működésbe jön az mTOR. Az mTOR átíró fehérjék serkentésével fokozza a fehérjeképződést és a sejtburjánzást. Az AMPK helyreállítja a TSC működését.



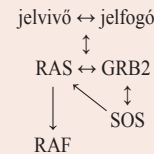
**MAPK-JELVONAL / RAF-MAPK JELVONAL**

Nevezik MAPK- (ERK-) jelvonallnak, és RAS-RAF-MEK-ERK jelvonallnak is. A MAPK és ERK ugyanaz a molekula: az ERK a régebbi név, de még használjuk. A bekapcsolt RAS köti és foszforilálja a RAF enzimet, ez pedig a MEK-et, a MEK meg a MAPK-ot. Ez az enzimsor a MAPK-jelvonala, amely sokféle jelút része: többféle jelfogó-jelvivő is gerjesztheti a RAS-t; ugyanígy a MAPK is számos végrehajtó molekulákat hozhat működésbe – az indító jelzés szerint.



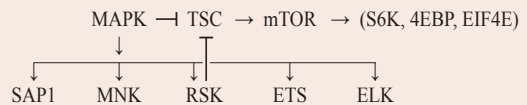
**A RAS kötődése a jelfogóhoz**

A jelfogó (tirozin-kináz) a jelvivő hatására magához köti a sejtplazmában egyesült kapcsoló- (GRB2) és cserélőfehérje (SOS) együttesét; a kapcsolófehérje pedig a RAS-t erősíti a jelfogó foszfortirozinjához. Az SOS cseréli a RAS GDP-jét GTP-re, és ezzel gerjeszti. A gerjesztett RAS elválik a jelfogótól, és serkenti a RAF-ot, vagyis elindítja MAPK-jelvonalt.



**A MAPK kapcsolódási lehetőségei**

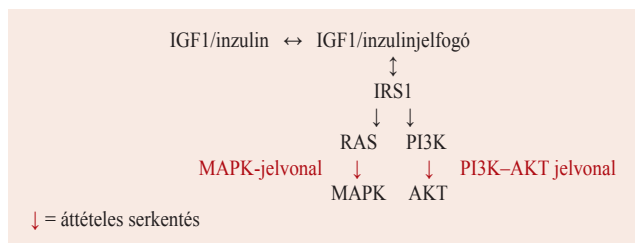
A MAPK többféle fehérjét is tevősití, köztük átírókat is (SAP1, ETS, ELK); így indít be géneket (FOS, MYC, JUN stb.), fokozza a fehérjeképződést és a sejtburjánzást. A sejtnövekedés, sejtszaporodás elősegítésének másik útja az mTOR bekapcsolása, az ún. MAPK-mTOR jelközvetítés; ez az AKT-mTOR jelvonallal egyezően zajlik le.



**IGF1/INZULIN JELÚT**

Az inzulinjelfogó, a hozzáfüződő inzulín hatására, megköti és foszforilálja az IRS1-t, ez pedig a PI3K-t és/vagy a RAS-t. A PI3K foszforilációjával beindul a PI3K-AKT jelvonala, tevősití az AKT; a RAS foszforilálásával pedig a RAF-MAKT

jelvonalon. Ugyanez a folyamat játszódik le az IGF1 és az IGF1-jelfogó társulásakor, de akkor is, ha az inzulin az IGF1-jelfogóhoz vagy fordítva: az IGF1 az inzulinjelfogóhoz fűződik.



### KIEGÉSZÍTŐ FOGALOMTÁR

**AKT** (egértörzs neve, azonos a proteinkináz-B-vel, PKB). Sokféle sejtfolyamatban vesz részt, elsődlegesen a sejtek megmaradását biztosítja, főleg a sejtvégtet gátlásával, de segíti a sejtszaporodást is. A TSC-t gátolva hozza működésbe az mTOR-t. Tevéssített formában bejut a sejtmagba is, a FOXO1-t például ott gátolja.

**AMPK** (adenozin-monofoszfát [AMP] által serkentett protein-kináz, AMP-függő kináz). Működését az AMP szabályozza: foszforilációval élénkíti. Legfőbb feladata a sejtek energiafolyamatainak a szabályozása; ez rendkívül sokrétű. Ha a sejtet behatás (ártalom, oxigénhiány stb.) éri, jelentősen fokozódik az AMPK működése.

**GAP** (GTPáz-serkentő fehérje, GTPase-activating protein). Nevezik még GTPase-accelerating proteinnek és RGS-proteinnek is. Szabályozó fehérjecsald; tagjai a G-fehérjéhez kötődve fokozzák azok GTPáz-működését. A GAP-család számos jelátvitelben működik közre, szokásosan lezárja a jelvitelt.

**IGF1** (inzulinszerű növekedési tényező-1, insulin-like growth factor-1). Polipeptid növekedési tényező (azonos a szomatomedin-C-vel), az inzulinhoz hasonló szerkezetű és hatású – innen az elnevezése. Működését a növekedési hormon szabályozza. A legkülönbözőbb sejtekben képződik, de csak a májsejtekből származók jutnak a keringésbe, a többi a saját vagy a szomszédos sejtekre hat. A szérumban fehérjéhez kötődve (IGF-kötőfehérje; IGF binding proteins, IGF-BPs) kering, ez gátolja kijutását a keringésből – hatféle kötőfehérje ismert. A tartós inzulinhatásra mérséklődik az IGF1-kötőfehérjék képződése, több lesz a szabad IGF1-molekula. Az IGF1 a jelfogójához kötődve indítja el a jelátvitelt, és serkenti a sejtek növekedését, szaporodását; meghatározó a szövetszaporulatban, a magzati szervezet kifejlődésében és növekedésében.

**IGF1R** (inzulin-like growth factor receptor). Az IGF1 jelfogója, sejtfelszíni tirozinkináz jelfogó; szerkezete hasonló az inzulinjelfogóéhoz, ezért az inzulin is képes kapcsolódni hozzá; ez rendszerint csak akkor következik be, ha az inzulin a szérumban felszaporodik (hyperinsulinaemia).

**IGF2/IGF2R**. Ez a másik IGF és a jelfogója; mindenben hasonlóak az IGF1/IGF1R-hez, de más jelátviteli utakat mozgósítanak.

**IRS** (inzulinjelfogó szubsztrát, insulin receptor substrate). Kapcsolófehérje; IRS1- és IRS2-formában fordul elő – az előbbi a gyakori, az IRS2 a  $\beta$ -sejteknél fontos. Az IGF1/inzulin jelvonala lényeges eleme: az inzulinjelfogóhoz kötődik a PTB (foszfortirozikkötő) részével, és itt foszforilálódik; a PH (pleckstrin homológia) része a sejt felhöz tapad. A TNF $\alpha$  fokozza a foszforilációját. A tevékeny IRS jelmolekulákat (PI3K, RAS) köt közvetlenül vagy kötőfehérjékkel ( $\rightarrow$ RAS).

**MAPK** (mitogen activated protein kinase), más néven: MAP-kináz, illetőleg ERK (extracellularis signal-regulated kinase). Szerin/reonin fehérjekináz; foszforilálással serkent átíró és közvetítő fehérjéket (l. ábra), és gátolja a TSC-t. Az átíráshatárjéket a sejtmagba jutva serkenti. Sokféle jelfogón keresztül kapcsolódik be, fontos szerepe van a sejtnövekedésben és a sejtek elkülönülésében (differenciatio).

**mTOR** (mammalian target of rapamycin). Szerin/reonin kináz; két külön formája van: mTORC1 és mTORC2.

- Az mTORC1 foszforilálja a S6K1 és a 4EBP1 átíró fehérjéket: fehérjéképződéshez, sejtnövekedéshez és sejtszaporodáshoz vezet. Tevéssíthetik az aminosavak, az AMPK-ák, az oxigén- és energiahiány viszont gátolja. A rapamycin ezt akadályozza.

- Az mTORC2 serkenti a PKC $\alpha$ , SGK1 és az AKT molekulákat, amelyek az aktint (sejtváz) és a sejtanycserét szabályozzák. A rapamycinre érzékenlen.

**NfK $\beta$**  átírófehérje. Részt vesz számos sejtfolyamatban, köztük immun- és gyulladási folyamatok szabályozásában.

**PKD1** (foszfatidil-inizitol-függő kináz-1). Az AKT-ot gerjsztő enzim.

**PI3K** (foszfoinozid-3-kináz). A PIP2-t PIP3-má alakító enzim.

**PIP** (foszfatidil-inizitol-4-foszfát) foszfolipid. A cukormolekula (inozitol) a foszfatidil foszfátcsoportjához kötődik, és egy másik foszfátot is tartalmaz, jellegzetes, hogy továbbiakat is képes megkötni: PIP2 (foszfatidil-inizitol-4,5-bifoszfát) és PIP3 (foszfatidil-inizitol-1,4,5-trifoszfát) keletkezik. A foszfatidil-inizitol-lipideket közösen inozitideknek is nevezik, javarészt a sejtthártya belső részén vannak, jelátvitésben (PI3K-AKT jelvonala, Ca-anycgcsere) vesznek részt.

**PTEN** (foszfataz-tenzin-homológ, phosphatase and tensin homolog). Daganatgátló fehérje, fehérje-tirozin-foszfataz; van egy tenzinszerű része, innen kapta a nevét. Előszertettel defoszforilálja a foszfoinozid-gyököket.

**RAF** szerin/reonin-kinázA MEK élénkítésével hozza működésbe a MAPK-ot.

**RAS** (*Rat sarcoma*) fehérjék (RAS-kinázok). GTP-áz tevékenységű fehérjék, a GTP-ázok nagy családjába tartozó enzimek. A jelfogó tirozin-kinázokon közvetve serkentődik (l. fent), és foszforilál fehérjéket (átírástényezőket, enzimeket stb.). A RAS képes hasítani a GTP-t GDP-re, vagyis leállítja önmagát. Ebben GTP-ázt serkentő fehérje, a GAP (*GTP-áz aktivátor protein*) segíti; ennek neve: RAS-GAP. Négyfajta RAS van, a h-, az n- és két fajta kRAS. Szerkezetük és működésük is hasonló.

**SOS** – son of sevenless. Cserélőfehérje, a sejt plazmában van. A GRB2-fehérjével kapcsolódva kötődik a sejtthártyához, így fér hozzá, és foszforilálja a RAS-fehérjét: a RAS ADP-jét ATP-vé alakítja.

**TSC** tuberous sclerosis complex

### ÖSSZEZÉS

A kövérség és a méhtrák viszonyában a PI3K-AKT és a MAPK-jelvonala a legjelentősebbek, ezek a meghatározók az IR és a cukorbetegség kialakulásában is, és bizonyos mértékig az ösztrogének szintén hatnak ezek révén. A fenti ismertetés vázlatos és egyszerűsített, hiszen a jelutak sokféle ágazódnak, más-más következménnyel. Ismertetésük a biokémiában, a kórbiokémiában és a genetikában kevésbé jártas gyakorló orvosnak túl bonyolultnak tűnhet, összevisszasághoz vezet. Csupán a méhtrák megelőzése és a majdani kezelése szempontjából lényeges elemeket vázoltam, ismeretüket a nőgyógyászok sem nélkülözhetik. A megértéshez még szükséges a jelközvetítés módosulásának és kisiklásának néhány elemét is tárgyalni:

- A jelátvitel nemcsak a végrehajtó fehérjéket serkentő/gátló enzimeknél változtathat irányt, hanem a közteseknél is. Például a PI3K-AKT jelvonala a PDK1 az AKT-on kívül más fehérjékre (PKC, p70) is hathat, és máris másfelé halad a jel.
- A jelátvitel megghiúsulhat vagy módosulhat az egyes enzimek változásai szerint. Ez lehet számbeli eltérés (keves vagy sok az enzim), szerkezeti eltérés (kóros enzim) vagy szerkezeti változat (sokalakúság, polimorfizmus) és a foszforilációs változások (fokozott, csökkent, más-más



hely) és végül a kapcsolódás erőssége (gyengén vagy erősen kötődik a célenzimmel). Jól példázza ezeket az IRS, amely több helyen is foszfolizálódhat, több alakban fordul elő valamelyest eltérő tulajdonsággal, csökkenhet a mennyisége, és laza a kötődése PI3K-val, az utóbbit könnyen kiszoríthatja más fehérje.

- Nem valósul meg a jelzés akkor sem, ha a működő gén nem képes ezt végrehajtani, például génhiba miatt. Ilyenkor a jelátvitel ugyan végbemegy, de a sejtválasz elmarad.

### ■ AZ ÖSZTROGÉNEK ÉS A MÉHTESTRÁK

Évtizedek óta ismert az ösztrogének méhnyálkahártyarákot keltő képessége; ez a tartós, progeszteronnal nem ellensúlyozott ösztrogénhatás következménye. Az ösztrogének serkentik a méhnyálkahártyasejtek burjánzását – a sejtnövekedést és a sejtek szaporodását is. A progeszteron ezt ellensúlyozza: elősegíti a mirigyek kialakulását (glandularis differentiatio) és a kötőszövet (stroma) hullóhártyásodását (decidualisatio). A tüszőrepedési zavarok következtében (változókorú és idősebb nőkben, nem szült nőknél, PCOS [soktömlős petefészkek-bántalom] eseteiben és egyéb hormonzavaroknál) hiányos a progeszteronképződés, és az ösztrogének gátlás nélkül fokozzák a nyálkahártyasejtek burjánzását; ennek következtében és előbb-utóbb méhnyálkahártya-túltengés (hyperplasia endometrii) alakul ki. Ha a túlbujánzott méhnyálkahártya szabálytalanná válik (atípusos endometrialis hyperplasia, kóros méhnyálkahártya-túltengés) a sejtburjánzás szabályozatlansága miatt, létrejöhetnek a ráksejtek. Így keletkezik a mirigyos (endometrioid) méhnyálkahártyarákok java része. A folyamatban tehát kétféle esemény zajlik: a szabályos méhnyálkahártya túlbujánzik (szabályos ösztrogénhatás), majd rendellenessé válik (rendhagyó ösztrogénhatás). Többé-kevésbé ismerjük a méhnyálkahártya-túlbujánzás és a kórossá válás molekuláris eseményeit, a részletezésük azonban túlmutat e munka keretein; csupán összegezve ismertetem:

- Az ösztrogének az ER-hez kapcsolódva bejutnak a sejt-magba, és közvetve vagy közvetlenül is bekapcsolnak különféle ösztrogénfüggő géneket: a képződött fehérjék indítják el a sejtburjánzást.
- Az ER-ek – az ösztrogénektől függően és függetlenül – maguk is kapcsolódnak átíró fehérjékhez, és más utakon is fokozzák a génátíródást (12–13).
- Az ösztrogén–ER társul sejtplazmái kinázokkal (PI3K, MAPK), és az ún. kinázutakon (cytoplasmic kinase signalling) sarkallják a sejtek növekedését, szaporodását (13–14).
- A megnövekedett ösztrogénképződés fokozza az IGF1 termelését (15–16); ekként az IGF1-jeluton is sarkantyúzza a sejtek felszaporodását.
- Az ösztrogének rákkeltő hatása az ösztroonszulfáton ( $E_1S$ ), az ún.  $E_1S$ -úton szintén végbemegy. Az  $E_1S$ -ből kinonok

keletkeznek, és kötődnek a DNS-hez, ennek következtében génhibák, elsősorban a PTEN és KRAS daganatgátló gének károsodnak (17).

- Az ER-ek összekapcsolódhatnak még sejt felszíni jel-fogókkal is, köztük az IGF1R-rel vagy az EGFR-rel (epidermal growth factor receptor [epidermalis növekedéstényező-jelfogó]), és beindítva ezek jelútjait ösztönzik a sejtburjánzást.

A rákos méhnyálkahártyában, ugyancsak  $E_1S$ -ből, különböző enzimmolekulákon keresztül bőven képződik ösztadiol ( $E_2$ ), amely kötődik a ráksejtek alfa-jelfogójához ( $ER\alpha$ ) és fokozza a ráksejtek burjánzását. A megsokszorozódott sejtszaporodás következtében további génhibák (CTN1B1, PIK3CA) keletkeznek, és a folyamat a súlyosabbá válik: a G3 irányába tolódik. Ilyenkor már a p53 hibái is előfordulnak. Az ösztrogének tehát a rákosodás fenntartásában és súlyosbodásában is részt vesznek. Hatásuk alapvetően az  $ER\alpha$ -val bíró ráksejtekben érvényesül.

### ■ A KÖVÉRSÉG ÉS AZ ÖSZTROGÉN KÉPZŐDÉS

#### ÉLETTANI ÖSZTROGÉN KÉPZŐDÉS

Ivarérett korban az ösztrogének a petefészkekben és bizonyos külső (perifériás) szövetekben (zsír-, csont-, agy- és az aortai simaizomszövet, valamint az érfal-sejtek [endothelium]) termelődnek; a változókor után többnyire csak az utóbbiakban (18–19). A külső szövetekben az  $E_2$  a mellékvese-eredetű DHEA-ból (dehidro-epi-androszteron) és ennek szulfátjából (DHEAS), továbbá a mellékvesében és a petefészkekben keletkező androsztendionból formálódik aromataz enzimek segítségével. Az aromatazt alapvetően a mesenchymalis sejtek, köztük az őszsírsejtek (adipocyte stem cells) hozzák létre, de termelik az érett zsírsejtek is. Jelentős mértékben képződnek ösztrogének még az  $E_1S$ -ből is (17).

Idős nők szérumban a DHEA (6,6 nm), a DHEAS (1,8 IM), az androsztendion (1,9 nm) és az  $E_1S$  (0,6 nM) viszonylag nagy mennyiségben van (20–21), az  $E_1$  (70 pM) és az  $E_2$  (30 pM) viszont nagyon kevés (20–21).

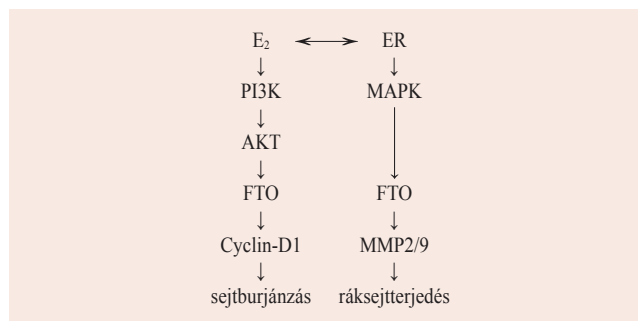
#### ÖSZTROGÉN KÉPZŐDÉS KÖVÉR NŐK BEN

A testsúlynövekedés fokozza az ösztrogének képződését: a zsírsejtek felszaporodásával több aromataz alakítja át az androsztendiont stb. ösztrogénné: több ösztrogén kerül a szérumba; ezért magasabb a kövér nők ösztrogénszintje (22). *Cauley és munkatársai* (23), a szabályos testsúlyú idős nőkhöz viszonyítva, 40%-kal mérték magasabbnak az idős kövér nők (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) szérumban az  $E_1$ - és az  $E_2$ -szintjét. A testes nők zsírszövetében az ösztrogének töménysége hétszerese a szérumban mértnek (24–25).

A kövér nők ösztrogént kötő fehérjéinek (SHBG, sex hormone-binding globulin) képzése csökken, mennyiségük a szérumban kevesebb, következésképpen több a szabad, a hatékony ösztrogén, és ez még tovább fokozza ösztrogénhatást (26).

Jasonni és munkatársai (27) kövér nőknél – arányban a BMI-vel – emelkedett szérumban  $E_1S$ -értékeket mértek, és ez arra utal, hogy az  $E_1S$ -et a zsírszövetek termelik. Az  $E_1S$ -mennyisége a méhtrákos betegek szérumban meghaladja az egészséges nők szérumban lévőét (28). Az  $E_2/E_1S$  hányados nagyobb a méhtrákszövetben, mint az ép méhnyálkahártyában (29).

Feltételezhető továbbá, hogy az elhízott nőkben az ösztrogének az FTO-fehérjén (fat mass and obesity associated protein) keresztül is serkentik a sejtzaporodást és a ráksejteket. Az ösztrogén társul a jelfogójával, és serkenti az FTO működését a PI3K–AKT, illetőleg a MAPK-jelvonalon át. Az FTO pedig a cyclin-D1, illetőleg MMP2 és MMP9 molekulák segítségével fokozza a sejtek osztódását (31). Az FTO-t a zsírszövetek (adipocyták) termelik; gátolja az energia leadását. A méhnyálkahártyarak sejteiben sok FTO-fehérje mutatható ki (31).



Az ösztrogénképződés és -hatás általános erősödése mellett, a kövér nőknél helyileg, a szövetekben – az ép és a rákszövetben is – több ösztrogén képződik, feltételezhetően a TNF $\alpha$  és az IL6 hatására (30). Mindkét citokint, a gyulladási állapot folytán, a szövetekbe vándorolt nagy falósejtek termelik.

### ■ KÖVÉRSÉG SZEREPE A MÉHTRÁKBAN

A méhtrákos betegek ~80%-a túlsúlyos; az arány és a BMI is valamivel nagyobb (~40) az I-es formájában, mint a II-es formájú méhtrákos betegekben (BMI: ~35) (6, 32). A kövérség és a méhtrák tehát szorosan összefügg. A méhtrákos betegeknek nagyjából az egynegyede szenved cukorbetegségben, és a felének magas a vérnyomása. A cukorbetegség a II-es formájú méhtrákos betegeknél általánosabb (32). A kövérség, a cukorbetegség és a magas vérnyomás együttes előfordulása arra utal, hogy a méhtrákos betegekben nem ritka az ún. anyagcsere-tünetcsoport (metabolic syndrome); ez az I-es és a II-es formájú méhtrákos betegeknél hasonló arányú (6).

A kövérség és a méhtrák összefüggése öt szempontból tárgyalható:

- a kövérség és a méhtrák keletkezése,
- a kövérség és a méhtrák terjedése,
- a kövérség és a méhtrákos betegek kezelése,
- a kövérség és a méhtrák kiújulása,
- a kövérség és a méhtrákos betegek életkilátásai.

### KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KELETKEZÉSE

Az elhízás elősegíti a méhtrák keletkezését: a kövéreknél minden életkorban gyakoribb a méhtrák (33–35). A veszély a testsúlyfölség mértékével arányos: a kockázat a BMI egységenkénti (5 kg/m<sup>2</sup>) nagybodásával jelentősen (statisztikailag szignifikánsan) növekszik, a viszonyított kockázat (RR [relative risk]) 1,59 (36). A *Million Women Study* vizsgálatban az RR 2,89 volt 10 egységként (37). A súlyosan kövér nőknél a veszély akár kilencszeres is lehet (38). A hízás, különösen a változókori, önmagában is növeli a méhtrák veszélyét a nem kövér asszonyoknál is (39). A kövér nőknél a II-es formájú méhtrák is gyakoribb, jöllehet leginkább az I-es formájú fordul elő (32, 40–41). *Bjorge és munkatársai* (40) az I-es és a II-es formájú méhtrák előfordulását is a túlsúlyos nőknél 1,4-szer, a kövéreknél 2,5-ször találták gyakoribbnak.

Nem világos viszont, hogy a zsírosodásnak, illetve az ivarérett kor alatti szakaszos hízásnak van-e külön kockázati jelentősége. *Reeves és munkatársai* (42) a veszélyt a zsírosodástól függetlennek találták: az elhízás minden formájában fokozottabb volt a méhtrák kockázata. *Cancho és munkatársai* (43) pedig éppen az ellenkező következtetést vonták le a felmérésükből, jöllehet ebben a tanulmányban az esetszám kicsi volt. Az ellentmondást némileg feloldja a *Million Women Study* (44), miszerint a késő felnőttkori hízás – a változókortól függetlenül – fokozza a veszélyt, a gyermekkorától meglévő kövérség pedig nem, miként a születési súlynak sincs jelentősége: nem több a méhtrák a nagy súllyal született lányoknál (45). Ezt erősítik meg *Nagle és munkatársai* (46): a 20 éves kor utáni hízás jelent veszélyt, RR 40+ kg hízásnál: 5,3 (összes méhtrák), 6,5 (I-es formájú méhtrák). Az időszakos fogyás (9+ kg) (hízás-fogyás-hízás stb.) nem változtat a kockázaton, de a megtartott fogyással megszűnik a veszély is.

A testsúlynövekedésnek a méhtrák keletkezését előidéző hatása a zsírszövetekben képződő hormonok és citokinek következménye. A hormonok közül az ellensúlyozatlan ösztrogénhatás a meghatározó – ebben egységes az irodalom, és a hormonkezeléssel szerzett megfigyelések is alátámasztják:

- Az ösztrogén–gesztagen hormonpótló kezelést kapott kövérek csoportjában nem volt gyakoribb a méhtrák (41), de akik csak ösztrogént kaptak, azoknál lényegesen több keletkezett: három év alatt a nők 62%-ban alakult ki méhtrák (47).
- A fogamzásgátló tablettákkal általában 50%-kal csökkenthető a méhtrákok száma (48). Nem tudjuk pontosan, hogy a kövéreknél mennyire hatásosak a hormontabletták; de hozzávetőlegesen hasonlóan (49).
- A progeszteront kibocsátó méhen belüli eszköz szintén alkalmazható a méhtrák megelőzésére (50), hatásosságát azonban nem vizsgálták külön az elhízott nőknél.

- A szakaszos progeszteronkezeléssel az ösztrogénfüggő méhtrák kivédhető, a kövér nőknél is (51).

Nagyon fontosak az inzulin- és a cukorháztartásban részt vevő más molekulák (l. lejjebb).

Tanulmányozták a leptin szerepét is (52); a szérumszintje a kövéreknél emelkedett. A leptin részt vesz a méhnyálkahártya sejteinek burjánzásában és valószínűleg a ráksejtek megmaradásában is, kapcsolata a méhtrákkal mégsem egyértelmű.

A méhnyálkahártya élettani változásaiban tevékenykednek a gyulladáscélsejtek (NK-sejtek, falósejtek, fehérvérsejtek), a citokinek stb.; ezek állítják helyre a lelködött méhnyálkahártyát. Tehát élettani gyulladási állapot alakul ki. Ezt követi a nyálkahártya burjánzása (proliferatio endometrii), az ösztrogének hatására. Egyidejűleg citokinek is képződnek a gyulladási állapot megszüntetésére, a kettő – a gyulladási állapot és megszüntetése – egyensúlyban van. Ha felborul az egyensúly, megmarad a gyulladási állapot, a méhnyálkahártyasejtek növekedése, szaporodása zavarttá válik, és kialakulhat a kóros nyálkahártya-túburjánzás, ebből pedig a rák. Ilyen időt gyulladási állapot jön létre kövérségben (l. feljebb).

#### A SZÉRUM HORMONSZINTJEI ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

Többek közt *Potischman és munkatársai* (53), valamint *Lukanova és munkatársai* (20) igazoltak összefüggést a méhtrák kockázata és a szérum-DHEA-, -DHEAS- és -androsztendion-mennyiségek között: emelkedett értékeknél nagyobb a veszély a méhtrák kialakulására a változókor előtti és utáni nőknél is. Hasonló megfigyelésekről mások is adtak hírt (54). Méhtrákos beteg szérum-DHEA- és -androsztendionszintjei emelkedettek (21).

#### A MOZGÁS, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

A mozgás, még ha nem is rendszeres, 33%-kal, a kövéreknél talán még fokozottabban csökkenti a méhtrák keletkezését (55). Ebben szerepe van a rendszeres mozgással járó fogyásnak, de a fizikai tevékenység más módon is akadályozza a rákképződést, például önmagában is befolyásolja a hormonok termelését soványknál és kövéreknél egyaránt (56, 57). A mozgás azonban nemcsak az ösztrogénérzékeny rákok előfordulását gátolja, de az ER-negatív rákokét is, például az időskori emlőrákok létrejöttét (57, 59), vagyis egyéb, még nem ismert módon is rákellenes.

#### A TÁPLÁLKOZÁS, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

A táplálkozás jelentősége a rákok kialakulásában régóta ismert: sokféle, ún. „civilizációs rák” (például a petefészekrák) a helytelen táplálkozás és a mozgásszegény életmód következménye. Rostdús, zsírszegény étrend visszaszorítja a méhtrákok előfordulását; ez a kövéreknél nyilván a fogyással is összefügg, ám független is attól. Hasonlóan a mozgáshoz, az étrendi szokások is hatnak a hormonok képződésére – csökkentik többek között a szérum ösztrogénszintjét (60) –, de más módon is

akadályozzák a rákképződést: a hormonokra érzéketlen daganatokat is gátolják (59).

#### FOGYÁS MŰTÉTI BEAVATKOZÁSSAL ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

Az előzőekben láttuk, hogy az étrendmegtörés és a mozgás is leginkább a testsúlyvesztésen keresztül gátolja a méhtrák létrejöttét; jóllehet más folyamatoknak is van jelentősége. A fogyás meghatározó szerepét a műtétileg létrehozott testsúlyvesztés is bizonyítja: a méhtrák veszélye meglepően csökkent (RR: 0,22) az eredményes műtétek után (61). A fogyás (9+ kg) következtében lényegesen visszafejlődik a kövérségi molekuláris gyulladás – meghatározóan csökkent például az E-szelektin (62) vagy adiponektin (63) szérumszintje –, és megszűnik a méhnyálkahártya-túltengés is (64).

#### AZ INZULINELLENÁLLÁS (IR), A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

**Az inzulin és a sejtek glükózfelvétele.** Az inzulin szabadon kering a szérumban (nem kötődik fehérjéhez); hatása az inzulinreceptoron keresztül érvényesül: foszforilálja a jelfogót. Elsődlegesen a sejtek cukorfelvételét növeli a GLUT4 (glucose transporter type 4, glükózszállító-4) közreműködésével. A sejtek glükózfelvétele következtében csökken a vércukorszint. Az IGF1 képes foszforilálni az inzulinreceptor jelfogót – így csökkenti a vércukor szintjét.

A GLUT4 glükózt szállító fehérje, leginkább a zsír- és izomsejtekben van, sejt-hólyagcsában (vesicula) elzárva a sejtplazmától. Az inzulin-inzulinreceptor társulásakor, a PI3K-AKT jelvonalon, hatékonyvá válik az AKT, és foszforilálja a TBC1D4-ferretjét; ez a RAB-fehérjéhez fűződve a hólyagcsát a sejt falhoz vezérli, miközben felszaporodik a GLUT4 a hólyagcsa falában. A hólyagcsa egyesül a sejt-hártyával, és a GLUT4 felveszi, és a sejtbe szállítja a glükózt.

**Inzulinellenállás (inzulinrezisztencia, IR).** Cukorbetegség előtti állapot, amelyben a sejtek a szabálynál kevésbé érzékenyek az inzulinra az inzulin-GLUT4 jelvitel gátlása következtében. A jelvitelt a gyulladási állapot bénítja – a részletek ismertetése messzire vezetne. A visszafogott inzulinhatás miatt a sejtek kevesebb cukrot vesznek fel, a cukor mennyisége a szérumban nő, a vércukorszint emelkedik (hyperglycaemia). Ellensúlyozandó, a  $\beta$ -sejtek fokozzák az inzulinkepzést, és emelkedik az inzulinszint (hyperinsulinaemia). A folyamat önmagát gerjesztve a cukorbetegség (II-es formájú diabetes mellitus) kialakulásához vezet. A kövérség időtlen gyulladási állapotot tart fent, ezért társul gyakran IR-rel.

**Adiponektin.** Az adiponektin szérumszintjének mérését elterjedten alkalmazták az IR felismerésére; viszonya fordított az inzulinszinttel. Alacsony adiponektinszint utal IR-re; a csökkenés mértéke arányos az inzulinszint emelkedésével és az IR súlyosságával. Még kifejezettebb az összefüggés az IR és a leptin/adiponektin (L/A) hányados között (81); ez ugyanolyan biztonsággal alkalmazható az IR kórismézésére – vagy még érzékenyebb is –, mint a szokványos módszerek (82).

#### A méhtrák és az IR előfordulása

Az IR a méhtrákbetegek kétharmadában fordul elő, és nemcsak a kövéreknél; kétszer olyan gyakori, mint a cukorbetegség (65). Mindkettő elősegíti a méhtrák kialakulást (a cukorbetegségben szenvedők RR-értéke 2,1), a kövérségtől függetlenül hajlamosít a méhtrák képződésére (66-70), az I-es és a II-es formájúra egyaránt (71). Az IR-ben szenvedőknél sokszor korismézünk előrehaladott daganatot (72-73), vagyis náluk gyakoribb a kedvezőtlen kórjóslatú betegség, mint azoknál,

akiknek nincs cukorháztartási zavara. Az emelkedett inzulin-szint önmagában, vagyis amíg csak az érpályán belül van a többletinzulin, nem társul fokozott veszéllyel (74).

### Az IR szerepe a méhestrák keletkezésében

Az IR és a cukorbetegség eseteiben lényegében a fokozott inzulinhatás mozdítja elő a rákképződést (75–77). A fokozott inzulinhatás csökkenti az IGF1-kötőfehérje keletkezését; így több IGF válik szabaddá, jut és kötődik a sejtekhez: hatványozódik az IGF1-jelátvitel és a sejtek növekedése, szaporodása (l. fent) (78). Az inzulinból is több kapcsolódik a sejtek inzulinjelfogóhoz; ez is serkenti a sejtnövekedést, de az inzulin társul az IGF1-jelfogóval is; ez pedig tovább sarkallja az IGF1-jelvonat.

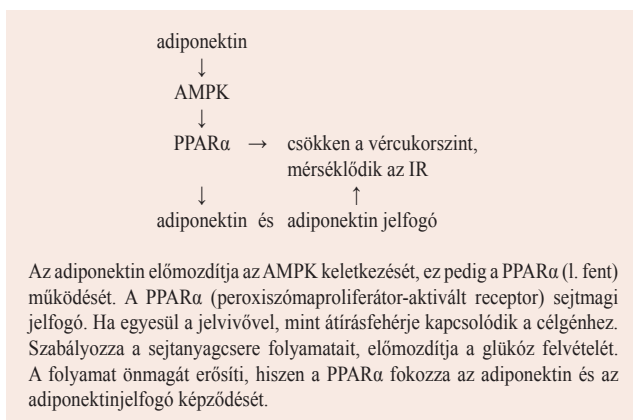
Az IGF1-jelvonalon keresztül felerősödik az ösztrogének hatása is: a felfokozott ösztrogénképződés ugyanis fokozza az IGF1 termelését (15–16); az IGF1 tehát ekként is serkenti a méhnyálkahártya sejteinek a burjánzását (38, 79). Ismeretes, hogy az inzulin növeli az androgének képződését a mellékvesében és a petefészekben is, így ha felerősödik az inzulinhatás, több androgén jut a zsírszövetekbe, és alakul át ösztrogénné.

### Az IR és a kövérség

Kövér nőknél gyakorta emelkedett a széruminzulin-szint – alapvetően a fokozott ösztrogénhatás következtében, és soknál mutatható ki IR; többségük nem is tud róla, és csak a cukorbetegség kialakulásánál derül ki. A kövérség és a cukorbetegség társulása jól ismert. Az IR/cukorbetegségben szenvedő kövér nőknél hatványozott a méhestrák veszélye, náluk ugyanis nemcsak csökken az IGF1-kötőfehérjék képződése (tartós inzulinhatás), de fokozódik az IGF1-termelés is (ösztrogénhatás), következésképpen még kifejezettebb az IGF1-jelátvitel (80). A kövérség tehát a fokozott ösztrogénképződés mellett a cukorháztartás zavarán keresztül is előmozdítja a méhestrák kialakulását. Testsúlycsökkenéssel visszafordul az IR, csökken az inzulin-szint és az IGF1-hatás, és nem alakul ki a kövérséggel összefüggő cukorbetegség.

### Az adiponektin, az IR és a méhestrák

Az adiponektin csökkenti a vércukorszintet, és ezáltal mérsékli a kövérségfüggő IR-t.



A szérum adiponektintöménysége szorosan összefügg a méhestrákkal is. *Soliman és munkatársai* (70) szerint az adiponektin alacsony szérumszintje független jelzője a méhestrák veszélyének; az emelkedett értékei pedig csökkent kockázatot jeleznek – függetlenül a kövérséggel kapcsolt más molekuláktól (83). *Ashizawa és munkatársai* (82) is független jelzőnek találtak az adiponektinszintet, de a leptin/adiponektin (L/A) arány még inkább (P < 0,0001, RR: 6) figyelmeztet a méhestrák veszélyére (méhestrákos nők: leptin 2,5 ng/ml, adiponektin 6,2 μl/ml, L/A 8,2; ellenőrző csoport 0,98 ng/ml, 9,0 μl/ml és 4,5).

Kövéreknél, az egészséges testsúlyúakhoz viszonyítva, az adiponektin szintje alacsonyabb, a leptiné magasabb, ennél fogva az L/A hányados is nagyobb (82). Soványaknál, kivált, akiknél a zsigeri zsírszövet csökken, emelkedett az adiponektinszint (84).

### METFORMIN, KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHESTRÁK KOCKÁZATA

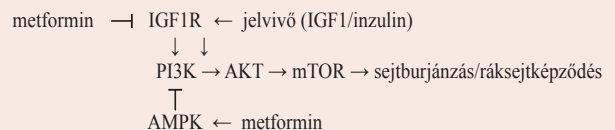
A metformin háromféleképpen (fogyás, az IR csökkentése és közvetlen hatás) is gátolja a daganatképződést. Jótékony hatását kövéreknél, cukor- és IR-ben szenvedő betegeknél is megfigyelték: hatásosan gátolta többféle rák (emlő, hasnyálmirigy stb.) keletkezését és kiújulását (85–90).

#### Metformin

A metformin hatóanyag az alapgyógyszere a 2-es formájú cukorbetegségnek:

- visszaszorítja a máj cukorképzését (glyconeogenesis),
- csökkenti a vércukor- és az inzulin-szintet,
- fokozza az inzulinérzékenységet, a sejtek cukorfelvételét,
- hátráltatja a bélben a cukorfelszívódást – ezzel is csökken vércukorszint,
- csökkenti továbbá a vérzsír szintjét.

Előnyösen hat a szív-ér rendszerre és az anyagcsere-szindrómára, testsúlycsökkentő, és gátolja bizonyos daganatok képződését. Ezekben mind lényeges, hogy a metformin gátolja az IGF1-jelut:



Vö. IGF1/inzulinjelút (fent)

Valószínűleg gátolja az ösztrogénhatást.

A metformin a méhestrák keletkezését és növekedését is több módon szorítja vissza:

- A testsúlyvesztéssel és az inzulinérzékenyítő hatásával akadályozza a kövérség és az IR méhestrákat keltő hatását; az utóbbival valószínűleg a kiújulását is. Hatására csökken az inzulin- és IGF1-szint is, a szénhidrátháztartás zavarai nem szenvedő méhestrákos nőkben is. Valószínűleg ez az egyik legfontosabb módja a metformin méhestrákat visszaszorító hatásának (91).
- Közvetlenül hat a méhestráksejtekre. Megfigyelték, hogy sejtenyészetekben a metformin gátolja a méhestráksejtek növekedését, (92), mérsékli a méhestráksejtek szövetbetörő



és áttétképző tulajdonságát (93), és érzékenyíti a méhtest-ráksejteket a cisplatin és a taxol hatásával szemben (94–95). A metformin sejtburjánzást gátló hatását méhtestrákos nőknél egy elő tanulmány is megerősítette: a gyógyszer az I-es és a II-es formájú méhtestrák eseteiben is fékezte a ráksejtek burjánzását (91).

- Serkenti az AMPK-t (96–97), amely többféle jelvonalat is szabályoz; köztük gátolja a rákképződésben jelentős mTOR-t (l. fent) (98).
- Valószínűleg visszaszorítja az ösztrogéneket. Ez kétféleképpen is lehetséges. *Brown és munkatársai* (99) számoltak be arról, hogy a metformin fékezte az aromataz képződését a zsírszövetekben; a vizsgálatokat emlőrák szövetmintáiban végezték. Ha ez a szervezetben is érvényesül, lehetséges, hogy visszaszorul az androsztendion stb. ösztrogénekké alakítása, és csökken az ösztrogének szintje. *Xie és munkatársai* (100) megfigyelték, hogy a metformin elősegíti a progeszteron-jelfogók (PR) megjelenését a méhnyálkahártyarák sejtjeiben; ennek következtében érvényesülhet a progeszteronoknak az ösztrogéneket ellensúlyozó hatása.

#### A SOKTÖMLŐS PETEFÉSZEK-BÁNTALOM, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁK VESZÉLYE

A soktömlős petefészek-bántalomban (PCOS) szenvedők többsége kövér; a betegség összefüggése a kövérséggel mégsem egyértelmű. A PCOS a nőknél szokványosan az IR, a cukorbetegség 10%-ban fordul elő (101). Jellegzetes tünet a vérszavar, amely a tüszőrepedés-elmaradás és/vagy a sárgatest-elégtelenség következménye. A progeszteronképződés tehát hiányos, az ösztrogénhatás tartós és ellensúlyozatlan. Mindez elősegíti a méhtestrák kialakulást. Valóban a PCOS-ban a méhtestrák veszélye nagy, akár négyszerese is az egészséges nők kockázatának (102–103). *Schmeler és munkatársai* (104) megfigyelték, hogy a fiatal, szabályos testsúlyú méhtestrákos betegek közt gyakori a PCOS; ez arra utal, hogy a PCOS a kövérségtől függetlenül is hajlamosít a méhtestrákra.

#### A LYNCH-II-TÜNETEGYÜTTES, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁK VESZÉLYE

Az örökletes, nem polipózisos vastagbélrák (HNPCC, hereditary non-poliposis colon cancer), más néven Lynch-II-tünetegyüttes a DNS-helyreállító gének (MSH2, MLH1, MSH6) valamelyikének örökletes hibája. A méhtestrák a betegek több mint a felében keletkezik, a kövéreknél gyakrabban. A fiatalkori méhtestrákos betegek közül a kövéreknél a Lynch-II-tünetegyüttes 12%-ban fordult elő, a szabályos testsúlyúaknál csak 4%-ban (104). *Wang és munkatársai* (105) hívták fel a figyelmet, hogy a Lynch-II-tünetegyüttesel társult méhtestrákos betegeknél több a kövér, mint a méhtestrák egyéb formáinál. A kövérség tehát az örökletes emlőrákoknál is lényeges kóroki tényező: elősegíti a kialakulását.

#### ÖSSZEGRÉS

A kövérséggel összetartozó méhtestrák keletkezésében a tartós ellensúlyozatlan ösztrogénhatás és az IGF1-inzulin-túlsúly a két legfontosabb tényező.

Az ösztrogéntöbblet a zsírszövetekben fokozottan termelődő ösztrogének és a tüszőrepedés/sárgatestképződés zavarainak a következménye; az utóbbiak miatt nem keletkezik az ösztrogéneket ellensúlyozó, elegendő progeszteron.

Az IGF1-inzulin-túlsúly sokrétűen keletkezik:

- Több IGF1 és/vagy inzulin képződik a fokozott ösztrogénhatásra.
- A megnövekedett inzulinhatás csökkenti az IGF1-t kötő fehérjék képződését, a szérumban kevesebb IGF kötődik meg, több hagyja el az érpályát, és kapcsolódik a sejtekhez.
- A gyulladási állapot miatt rendszerint csökken a sejtek inzulinérzékenysége, kialakul az IR, amely még inkább növeli az IGF1-inzulin-túlsúlyt.
- Csökken a vércukorszintet csökkentő adiponektin képződése.

Az IGF1-inzulin-túlsúly következtében megsokszorozódik a PI3K–AKT–mTOR, valamint a MAPK-jelátvitel, és a méhnyálkahártyasejtek fékezetlenül burjánoznak, amiből előbb-utóbb kialakul a ráksejt. Ezt csak tetőzi, hogy a PTEN gyakran meghibásodik: megszűnik a PI3K–AKT jelvonallal fékezése.

#### KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁK TERJEDÉSE

A méhtestrák már kezdetekor okoz rendellenes vérzést, ezért kórismézzük az esetek javarészában korai állapotában (STI–II >80%); így van ez a kövér betegnél is. *Reeves és munkatársai* (106) a méhfalba terjedés formáját, előfordulását és az áttétek gyakoriságát az elhízottaknál is olyanok találták, mint a szabályos testsúlyúaknál. Hasonló megfigyelést tettek az érettség (grade) megoszlásáról *McCullough és munkatársai* (41). Ugyanakkor az *MRC ASTEC* sebési tanulmány arról számol be, hogy a kövér betegeknél – arányban a BMI-értékkel – az I-es formájú méhtestrákban ritkábban és kevésbé terjedt a daganat a méhfalba, és több volt az érett (G1–2) rák; a daganatbiológia tehát kedvezőbb (107). Az ellentétes megfigyelést esetleg magyarázhatja az IR előfordulási aránya – erre a szerzők nem tértek ki. Az IR esetében ugyanis gyakoribb az előrehaladottabb daganat, a kövérséggel társultaknál is. Végeredményben nincs egységes álláspont, mégsem valószínű, hogy az elhízott nők méhtestrákja rosszabb körjóslatú lenne – ezt saját tapasztalatunk is alátámasztja.

#### KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁKOS BETEGEK KEZELÉSE

Nagyon kövér nőknél, néha még a kismencede is bajosan társítható fel, körülményes hozzáférni a medencei szervekhez;

alkalmanként a méh- és függelékek kivétele csak különösen hosszú műszerekkel lehetséges. Ilyen esetekben a medencei és a fő erek (aorta, vena cava) körüli nyirokcsomók eltávolítása bizony meglehetősen nehéz; általában több a vérzés, nem ritkák a sérülések sem, a műtét elhúzódhat, és nagyobb a műtét utáni szövődmények (rossz sebgyógyulás stb.) veszélye. Éppen emiatt sokszor eltekintenek a nyirokcsomók kivételétől, vagy azokat csupán tessék-lássék távolítják el (108), pedig kellő gyakorlattal – a szerző tapasztalata szerint – megfelelően elvégezhető a műtét. Ezt a véleményt mások is osztják (109–110).

A rendkívül kövér, logó hasú nőknél a hozzáférés nehézségeit megkísérelték a hasi zsírfelület egyidejű eltávolításával (hasplasztika, apronectomia) elhárítani. *Crosbie és munkatársai* (111) 21 betegről számoltak be, és áttekintették az irodalmi adatokat. A műtét átlagos ideje ~3 óra volt, a vérvesztés és a szövődmények lényegesen nem voltak gyakoribbak. Két évvel a műtét után a betegek kétharmadának testsúlya jelentősen (átlagosan 13 kg) volt kevesebb, egyharmaduk azonban az eredeti súlyukhoz képest is hízott. A szerzők megállapítják, hogy a műtét biztonsággal végezhető, megkönnyíti a hozzáférést. A testsúlyváltozás a műtét utáni életmódtól függ.

A társbetegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség stb.) – elmentben a kövérséggel – viszont gátat szabhatnak a beavatkozásnak: a beteg rossz általános állapota korlátozhatja a műtėti beavatkozást, időben és kiterjesztésben is, például túl kockázatos az aorta körüli nyirokcsomók kivétele. A korlátozott teherbírási betegknél elegendő a méh és a függelékek eltávolítása, nem szabad veszélyeztetni a betegek életét. Már csak azért sem, mert a daganatmentes túlélési adatok ezekben az esetekben is kedvezőek (112–114).

A hastükrözéssel (laparoszópiá) végzett műtéteket korábban nem javasolták a kövér méhtrákos nők kezelésére; ez az álláspont azonban vitatható. *Rabischong és munkatársai* (115) hastükrözéssel ugyanolyan eredményesen kezelték a kövér méhtrákos betegeket, mint a has megnyitásával – ugyanakkor a műtėti megterhelés kisebb volt.

A kiegészítő sugárkezelés, a medence besugárzása a kövéreknel legtöbbször nem végezhető el megfelelően, és több a szövődmény is, különösen a késői károsodások. A fő erek területének besugárzásánál ez még inkább így van (110). A hüvelyi sugárkezelés az elhízottaknál is megoldható.

### KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KIÚJULÁSA

A kövérség és a rákhalálozás vonatkozását sokan vizsgálták, és vélték összefüggést (116–117). A méhtrákra vonatkozó tanulmányokat *Ko és munkatársai* (6) elemezték, és megállapították, hogy az adatok meglehetősen szórak, ennek ellenére nem bizonyítható, hogy az elhízott I-es vagy a II-es formájú méhtrákban szenvedő nőknél a betegség gyakrabban újulna ki. Több kiújulást a korai méhtrákos esetekben mások sem

figyeltek meg (107, 118). Nem tért vissza a betegség többször a fogamzást méhmegtartó kezelésben részesülőknél sem (119).

Mindazonáltal *Calle és munkatársai* (8) előretékintő vizsgálatban, 495 méhtrákos beteg, 16 éves időszakban összegyűjtött adatait közölték; a kövéreknel rákkal kapcsolatos (cancer related) halálozást és az egyéb okok miatt is lényegesen gyakoribbnak találták. A méhtrákkal kapcsolt halálozás viszonyított értéke a kövéreknel (BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup>) 2,53, a kórosan elhízottaknál (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) 6,25 volt. A magyarázat bizonytalan, nem tudjuk, hogy a zsírszövet szaporulat vezet-e a ráksejtek újbóli megjelenéséhez, vagy például a műtét nem volt megfelelő a kövérség miatt.

A daganat kiújulását a szokásos kórjósati jelek (érettség, méhfalba terjedés, áttét stb.) a kövéreknel is meghatározzák, és a kiújulás helye is hasonló.

Az adatok értékelését a társbetegségek a kiújulás szempontjából is befolyásolhatják, jóllehet nem közöltek olyan megfigyeléseket, miszerint a cukorbeteg és/vagy a magas vérnyomásban szenvedő méhtrákos betegeknel gyakrabban újulna ki a daganat. A mozgásnak azonban már van jelentősége a rákkiújulás szempontjából is, legalábbis a vastagbél- és az emlőrákknál: a mozgásszegény életüeknel többször újult ki a daganat (120–122). A méhtrák eseteiben nem tudunk a mozgás és a kiújulás kapcsolatát felmérő tanulmányról, ennek ellenére feltehető az összefüggés, ennek jelentősége lehet, hiszen a kövér méhtrákos betegek többsége nem végez rendszeres fizikai tevékenységet, életük mozgásszegény (123).

A cukorbetegség – *Ko és munkatársainak* (6) felmérése szerint – hátrányosan befolyásolja a méhtrákos betegek daganatmentes túlélését a G1–2-es I-es formájú méhtrákos esetekben; a G3 és a II-es formáknál azonban nem. Ez az egyetlen ilyen vizsgálat, és a hibalehetőség (más tényezők közrejátszása) sem zárható ki; következésképpen további megerősítés szükséges. Befolyásolhatja az eredményt például a gyógyszeres kezelés formája: a cukorbetegség egyes gyógyszereinek van daganatellenes hatása is, mások éppen ellenkezőleg hatnak (124). *Ko és munkatársainak* (6) eseteiben az általános túlélés (OS, overall survival) és a kiújulásmentes túlélés (RFS, recurrence free survival) a metforminnal kezeltéknél lényegesen kedvezőbb volt, a nem metforminnal kezelt cukorbeteg méhtrákos betegeknel (OS 2,3-szor, RFS 1,8-szor volt rosszabb), de nem különbözött a kiújulás időpontja. Ennek alapján úgy vélik, hogy a metformin hatását a méhtrák kiújulására nem lehet megítélni egyértelműen.

### KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁKOS BETEGEK ÉLETKILÁTÁSAI

**Túlélés.** Sokbeteges felmérések szerint a kövérség rontja a méhtrákos betegek túlélését a szervezet egészét érintő hátrányai, főleg a szív- és érrendszeri betegségek miatt (116, 125–126). Ezzel ellentétben a *MRC ASTEC* tanulmány szerzői nem figyeltek meg különbséget: a kövérség nem befolyásolta az I-es

formájú méhestrákos betegeknek a daganatmentes és az általános túlélést sem (107). Hozzáteszik: ez jól példázta, hogy az a tényező, amely elősegíti a rák kialakulását, nem feltétlenül rontja is annak kimenetelét. A betegeket azonban csak három évig (átlagosan 34,3 hónapig) követték; ez magyarázhatja az ellentétes megfigyeléseiket: a műtét utáni első három évben a kövérség és a következményes társbetegségek még kevésbé vezetnek halálhoz.

*Arem és Irwin* (127) az irodalomban fellelhető adatok elemzésével azt kutatta, hogy miként befolyásolja a betegség felismerésénél lévő elhízottság a betegek életkilátását. Négy vizsgálatban pozitív, nyolcban negatív volt az összefüggés. A szerzők úgy vélik, hogy kevés az adat érdemleges következtetésre, vagy a metaelemzés elvégzésére. Más daganatoknál (emlőrák [128–130], vastag- és végbélrák [131–133], petefészekrák [134–135] és dűlmirigyrák [136]) egységesen hátránynak állapították meg a kóriszmézéskori kövérséget.

A testsúly és a túlélés összefüggésének megállapításánál a tanulmányok zömében számoltak a társuló betegségekkel, a fizikai tevékenységgel azonban már nem. Ismeretes ugyanakkor, hogy a rendszeres mozgás nemcsak az életminőséget javítja, hanem a túlélést is (137). A kövér méhestrákos betegek nagy többsége nem mozog eleget (137), a fizikai tevékenység figyelmen kívül hagyása tehát hibalehetőség.

A fogamzásmegtartó (fertility sparing) kezelésben részesülő méhestrákos és a kóros (atípusos) méhnyálkahártya-túltengésben szenvedő betegek túlélési adatai nem különböztek a kövérségtől függően, de a kövéreknél kevesebb volt a fogamzás (119).

**Életminőség (quality of life).** Szemben a túlélési adatokkal, a kövérség és az életminőség viszonya egyértelmű: a kövér betegeknek sokkal több a panaszuk, az életminőségük lényegesen elmarad a nem kövér méhestrákos betegektől (138). Az életminőség arányosan romlik a túlsúlyosság mértékével: a kórosan elhízottaknál a legrosszabb (139). A fogyás a kövér méhestrákos betegek életminőségét is meghatározóan javítja (140).

Figyelemre méltó *Nevadunsky és munkatársainak* (141) a vizsgálata, akik intézetük tízéves anyagát dolgozták fel, összesen 985 méhestrákos beteg adatait elemezték abból a szempontból, hogy befolyásolja-e a metforminkezelés a méhestrákos betegek túlélését. Megállapították, hogy a II-es formájú méhestrákosban szenvedő asszonyok életkilátásai jóval kedvezőbbé váltak; az I-es formájú méhestrákos esetekben azonban nem volt különbség a túlélési adatokban a metforminnal kezelt és nem kezelt között. Lényeges, hogy a metforminnal kezelt cukorbeteg méhestrákos nők általános túlélési mutatója jobb volt a nem cukorbeteg méhestrákos betegekhez viszonyítva is. Nem világos, hogy a metformin kedvező tulajdonsága a hormonhatás (az inzulinszint csökkenése stb.) vagy közvetlen, a vegyület ráksejtek elleni hatásának a következménye. Meglepő, hogy miért nem csökkent a metforminnal kezelt, I-es formájú

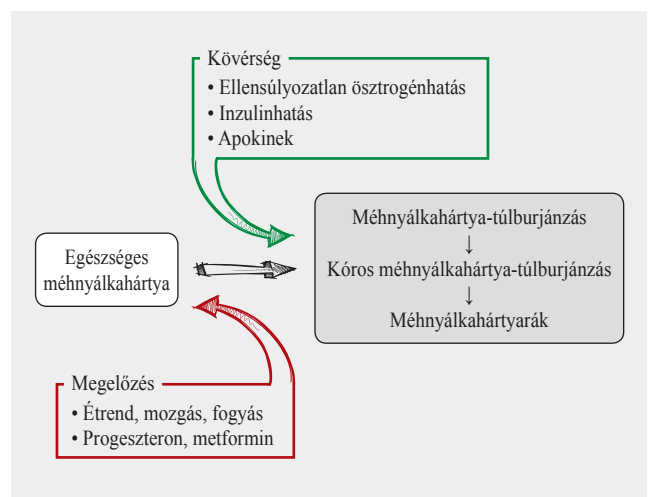
méhestrákos betegek halálozása, hiszen a metformin hatásának náluk is érvényesülni kellett volna. Valószínű, hogy érvényesült is, csak a kis esetszám miatt és mert ebben a csoportban az ötéves túlélés >90%, számszerűen nem jutott kifejezésre; további vizsgálatok szükségesek. A szerzők nem vizsgálták a metformin hatékonyságát a kövérséggel összevetve.

## ■ MEGBESZÉLÉS

A kövérség, mégpedig arányban a súlyförlőséggel, nemcsak a keringés és az anyagcsere betegségeit, főképpen a cukorbetegséget idézi elő, de lényeges sokféle rák keletkezésében is; közöttük a legjelentősebb a méhestrák. A cukorbetegség és az IR független kockázati tényezője a méhestráknak; mindkettő sokszor fordul elő a kövéreknél, és fokozza a veszélyeztetettségét. Ennek óriási a társadalmi jelentősége, mert a népességben fenyegetően terjed a kövérség és a cukorbetegség is – már-már „kövérségjárványról” beszélnek.

A méhestrák és a kövérség viszonya sokrétű; az 1. ábra vázlatosan szemlélteti. A kórfolyamat lényege a sejtburjánzás, amelyet a zsírs sejtekben képzett molekulák (ösztrogenek, citokinek stb.) serkentenek, nemegyszer, például az IR-nél, más molekulákkal együttesen. Közrejátszik még a mozgásszegény életmód és a helytelen táplálkozás.

A kövérek fogyása bizonyítottan csökkenti a méhestrákok és sok másféle rák keletkezését, és javítja a betegek életkilátásait. A kövérek testsúlyának 5–10%-os (9+ kg) leadása javasolt étrendi megszorításokkal és sok-sok mozgással. A fogyás mindig lassan történjék; a hirtelen súlyvesztés hátrányos, és



1. ábra. A méhestrák és a kövérség kapcsolata és a megelőzés lehetőségei – *Schmandt és munkatársainak* módosított ábrája (142). A kövérség háromféleképpen is serkenti a méhnyálkahártya rákosodását, nevezetesen a fokozott ösztrogén- és inzulinhatás révén, valamint közvetlenül, a sejtek működését zavaró molekulák (apokinek) képzésével. Jóllehet mindegynek van szerepe, a legjelentősebb mégis az ösztrogéntúlsúly, ezért illetik az angol irodalomban hyper-estrogenic obesity-induced type of endometrial carcinogenesis elnevezéssel. A túlzott ösztrogénhatás a méhnyálkahártya túlbujánzásához, majd kóros túlbujánzáshoz vezet, a rák ebből keletkezik a sejtek genetikai egyensúlyozatlansága következtében. A megelőzésben a fogyásnak, életmódváltozásnak és a progeszteronnak van a legnagyobb jelentősége

előbb-utóbb visszajön. Ha nem sikerül fogyni az életmód-változtatásokkal, fordulhatunk gyógyszeres kezeléshez és/vagy sebészi módszerekhez. A fogyasztó műtétek mindegyikével mérsékelhető a rákképződés, és javítható a betegek életkilátása, kivált a nőknél (61, 143). Gyógyszeres kezelésre a metformin ajánlott. Ám nemcsak a betegek életkilátása, hanem az életminősége is javul a fogyás (étrendváltás, mozgás stb.) eredményeként (140); a javulás számottevő, és kiterjed a fizikai állapotra, a lelki tudatra, az önbecsülésre, az egészségtudatra stb. (144).

Mindebből következik, hogy a megfelelő étrend, a sok mozgás és kövéreknél a fölös testsúly leadása a méhestrák megelőzésének hatásos formája, jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni. Lényeges a népesség megfelelő tájékoztatása, hiszen a nők többsége nincs tisztában azzal, hogy a kövérség elősegíti a méhestrák keletkezését is (145).

Hasonlóan számottevő a méhestrákkal kezelt kövér betegek életmódjának megváltoztatása (megfelelő étrend, sok mozgás, fogyás); minden esetben javasolt a szokványos kezelés kiegészítéseként. Nagyon is megfontolandó, hogy adjunk kiegészítő kezelésként metformint a kövér méhestrákos betegeknek, akkor is, ha náluk nem mutatható ki a cukorháztartás zavara (142). Ez azért is mérlegelendő, mert a metformin sok másféle rákos beteg életkilátását is kedvezően befolyásolta. Az átlagos testsúlyú méhestrákos nők kezelése metforminnal legfeljebb a kedvezőtlen kórjóslatú esetekben jön szóba – lehetőleg klinikai vizsgálat keretében.

Jóllehet, utalnak megfigyelések arra, hogy a kövéreknél a méhestrák hajlamos a kiújulásra, mégsem valószínű, hogy a zsírszövet felszaporodása fokozná a kiújulás veszélyét, legalábbis nehéz elméleti érvekkel alátámasztani. A magyarázat inkább az lehet, hogy a kövérség miatt a betegek kezelése nem volt megfelelő. A kövérségnek az örökletes méhestrákok keletkezésében is fontos szerepe van; a kövér Lynch-II-tünetegyüttesben szenvedők az igazán veszélyeztetettek.

## GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK

### A méhestrák kialakulásának megakadályozása

A gyakorló nőgyógyászok feladata a kövér nők megfelelő felvilágosítása a kövérség és a méhestrák vonatkozásairól, arról, hogy a kövérség jelentősen növeli a méhestrák kialakulását, előbb-utóbb társul IR-rel, amelyből cukorbetegség fejlődik, és ez nemcsak az egészségét rontja, de még inkább fokozza a méhestrák veszélyét. Továbbá, hogy a kövér méhestrákos betegek életkilátásai rosszabbak, néha nem kezelhetők megfelelően, és hogy mindez fogyással, helyes étrenddel és sok mozgással megelőzhető. Ez része a nőgyógyászati rendelésnek, és nem kisebb a jelentősége, mint a méhnyakrák szűrésének, sőt az egyénre vonatkozóan még jóval nagyobb. A kövér nők testsúlyának csökkenése legalább 9 kg-mal (a kövérség mértékétől függően többel) a méhestrák és a cukorbetegség megelőzésének hatékony módszere.

A fogyás lehetőségeinek megbeszélése a felvilágosítás további része, például a PCOS-betegek tartós kezelése metforminnal, a műteti lehetőségek a fogyásra, ám mindenekelőtt az életmód-változtatás: étrendi szabályozás és sok-sok mozgás. Természetesen a fizikai megterhelés a szív-ér vagy anyagcsere-betegségben szenvedőknél csak orvosi felügyelettel javasolt.

Az ellensúlyozatlan ösztrogénhatás megszakítása progeszteron adásával a méhestrák megelőzésének leghatékonyabb módszere a kövér nőknél is. Erre a szakaszos progeszteronkezelés ajánlott (51).

### Kezelési megfontolások

A műteti nehézségek miatt a kövér méhestrákos betegeket is célszerű daganatközpontokba utalni; ez egyébként mindegyik nőgyógyászati rákra vonatkozik. A gyakorlatlanság nem mentesít a felelősségtől. A lógó hasfali zsírtömeg egyidejű eltávolítása lehetséges, mindig egyedi döntés. Kockáztatni a beteg életét mindazonáltal nem szabad: veszély esetén elegendő a méh és függelékeinek az eltávolítása.

A kövér betegek műtét utáni külső besugárzása jószerivel értelmetlen, csak bajt okoz; a hüvelyboltozat helyi sugárkezelése viszont minden további nélkül végezhető, javallatai sem különböznek.

### A kezelt kövér méhestrákos betegek ellenőrzése

A fogyást sok mozgással, és ésszerű táplálkozással a kezelt kövér méhestrákos betegeknek is szorgalmazni kell – a betegek egészsége és a kiújulás, sőt másféle rák keletkezésének megakadályozására is lényeges (146). Különös jelentősége lehet a fogyásnak a fogamzásmegtartó kezelések után: növelhető a fogamzás esélye. A méhestrákban szenvedőket kezelő és ellenőrző orvos kötelessége az életmód-változtatásra, a fogyásra vonatkozó előírás; ez része a beteg kezelésének. Sajnos a tapasztalat nem biztató: a kövér méhestrákos betegek fogyókúrái rendre sikertelenek, sokan meg sem kísérelnek lefogyni (147). A helyzetet szervezett foglalkozásokkal lehetne segíteni; a National Cancer Institute (NCI) és a Society of Gynecologic Oncology (SGO) meg is fogalmazott javaslatokat (148). Célszerű figyelembe venni a nemzetközi ajánlásokat, de a szervezés mindig helyi: igazodik a körülményekhez.

## IRODALOM

- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–1096.
- IARC Working Group on the evaluation of cancer-preventive strategies-Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press, 2002.
- Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011;13:71–6. [http:// dx.doi.org/10.1007/s11912-010-0139-7](http://dx.doi.org/10.1007/s11912-010-0139-7).
- Byers T & Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13:1063–1072.



5. Pendyala S, Neff LM, Suarez-Farinas M, et al. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011;93:234-42.
6. Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:438-42.
7. Fader A, Arriba L, Frasure H, Von Gruenigen V. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009;114:121-7.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
9. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. *Obesity Research* 1994;2: 72-85.
10. Garrow J, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-53.
11. Heiner B. Obesity and cancer – The update 2013 Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;27:219-27.
11. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: An international prospective cohort study *Gynecol Oncol* 2013;130:127-31.
12. O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, et al. Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Mol Endocrinol* 2004;18:1859-75.
13. Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genomics* 2006;7:497-508.
14. Marino M, Ascenzi P, Acconcia F. S-palmitoylation modulates estrogen receptor alpha localization and functions. *Steroids* 2006;71:298-303.
15. Klotz DM, Hewitt SC, Ciana P, et al. Requirement of estrogen receptor-alpha in insulinlike growth factor-1 (IGF-1)-induced uterine responses and in vivo evidence for IGF-1/estrogen receptor cross-talk. *J Biol Chem* 2002;277:8531-7.
16. Hewitt SC, Li Y, Li L, Korach KS. Estrogen-mediated regulation of Igf1 transcription and uterine growth involves direct binding of estrogen receptor alpha to estrogen-responsive elements. *J Biol Chem* 2010;285:2676-85.
17. Rizner TL. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013;381:124-39.
18. Tseng L, Mazella J, Mann WJ, et al. Estrogen synthesis in normal and malignant human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1029-31.
19. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl4):S6-S10.
20. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004;108:425-32.
21. Audet-Walsh E, Lepine J, Gregoire J, et al. Profiling of endogenous estrogens, their precursors, and metabolites in endometrial cancer patients: association with risk and relationship to clinical characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E330-E339.
22. Jensen H. relationship of premorbid state of nutrition to endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:301-6.
23. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, et al. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120-31.
24. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987;45:290-5.
25. Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH, et al. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998;63:319-21.
26. Morisset AS, Blouin K, Tchernof A. Impact of diet and adiposity on circulating levels of sex hormone-binding globulin and androgens. *Nutr Rev* 2008;66:506-16.
27. Jasonni VM, Bulletti C, Franceschetti F, et al. Analysis of estrone sulphate levels in post-menopausal women with and without endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1982;3, 206-209.
28. Jasonni VM, Bulletti C, Franceschetti F, et al. Estrone sulphate plasma levels in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Cancer* 1984;53:26698-700.
29. Naitoh K, Honjo H, Yamamoto T, et al. Estrone sulfate and sulfatase activity in human breast cancer and endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1989;33:1049-54.
30. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:65-9.
31. Zhang Z, Zhou D, Lai Y, et al. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways *Cancer Letters* 2012;319:89-97.
32. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31:2607-18.
33. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twigg LB, Mortel R, Bertram ML, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(4):321-7.
34. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57(22):5077-85.
35. Kabat GC, Heo M, Miller AB et al. Scaling of weight for height in relation to risk of cancer at different sites in a cohort of Canadian women. *American Journal of Epidemiology* 2013;177: 93-101.
36. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
37. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
38. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
39. Xu WH, Xiang YB, Zheng W, et al. Weight history and risk of endometrial cancer among Chinese women. *Int J Epidemiol* 2006;35:159-66.
40. Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer* 2007;120:378-83.
41. McCullough ML, Patel AV, Patel R, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17: 73-9.
42. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecologic Oncology* 2011;121:376-82.
43. Canchola AJ, Anton-Culver H, Bernstein L et al. Body size and the risk of postmenopausal breast cancer subtypes in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2012 [Epub ahead of print].
44. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, et al. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *British Journal of Cancer* 2012; 107: 169-75.
45. Xue F, Hilakivi-Clarke L, Maxwell G, et al. Longitudinal study on birthweight and the incidence of endometrial cancer. *British Journal of Cancer* 2008;98:1288-91.
46. Nagle CM, Marquart L, Bain CJ, et al. Impact of weight change and weight cycling on risk of different subtypes of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2717-26.
47. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.

48. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract: results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception study. *Lancet* 1988;2:1331–5.
49. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD008452.
50. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, et al. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008;18:492–9.
51. Bősze P. A szakaszos progeszteronkezelés jelentősége a méhnyálkahártya rákjának kivédésében *Nőgyógy Onkol* 2013;3–4:51–6.
52. Cymbaluk L, Chudecka-Gláz A, Rzepka-Górska I. Leptin levels in serum depending on body mass index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:74–7.
53. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1127–35.
54. Lacey Jr JV, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008;98:45–53.
55. Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, et al. The role of bodyweight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008;123:1877–82.
56. McTiernan A, Wu L, Chen C, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1662–77.
57. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28:1458–66.
59. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010;28:4074–80.
60. Rock CL, Flatt SW, Thomson CA, et al. Effects of a high-fiber, low-fat diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2379–87.
61. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:796–802.
62. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:316–22.
63. Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, et al. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment – a prospective study. *Obes Surg* 2006;16:1425–32.
64. Linkov F, Elishaev E, Edwards R, et al. Bariatric surgery-induced weight loss changes immune markers in the endometrium of morbidly obese women. *Surg Obes Relat Dis* 2014. (In press).
65. Burzawa JK, Schmeler KM, Soliman PT, et al. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:355.e1–7.
66. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 1997;71(3):360–3.
67. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:276–80.
68. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365–74. Czyzyk A, Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur J Intern Med* 2000;11:245–52.
69. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:255–63.
70. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106:2376–81.
71. Setiawan VW, Yang HP, Noto H, Osame K, Sasuzuki T, et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010;24:345.
72. Berstein LM, Kvatchevskaya JO, Poroshina TE, et al. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:687–93.
73. Mu N, Zhu Y, Wang Y, et al. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:751–7.
74. Troisi R, Potischman N, Hoover RN, et al. Insulin and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:476–82.
75. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87–95.
76. Gunter M, Hoover D, Yu H, Wassertheil-Smolter S, Manson J, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):921–9.
77. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35:694.
78. Schmandt RE, Iglesias DA, Ngai Na Co NN, et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am j obstet Gynecol* doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.
79. Zhang Q, Shen Q, Celestino J, et al. Enhanced estrogen-induced proliferation in obese rat endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:186.e1–8.
80. Cust AE, Allen NE, Rinaldi S, et al. Serum levels of C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and endometrial cancer risk; results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007;120:2656–64.
81. Inoue M, Maehata E, Yano M, et al. Correlation between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:281–6.
82. Ashizawa N, Yahata T, Quan J, et al. Serum leptin–adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol* 2010;119:65–9.
83. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2007;14:755–67.
84. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459–69.
85. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482–8.
86. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297–302.
87. Chlebowski R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2844–52.
88. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case–control analysis. *Gynecol Oncol* 2011;123:200–4.
89. Sadeghi N, Abbruzzese J, Yeung S, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905–12.

90. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012;12:159–69.
91. Laskov I, Drudi L, Beauchamp MC, et al. Anti-diabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.014>.
92. Cantrell L, Zhou C, Mendivil A, et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):92–8.
93. Tan B, Adya R, Chen J, et al. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;96(3):808.
94. Dong L, Zhou Q, Zhang Z, et al. Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing glyoxalase I expression. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:1077–85.
95. Hanna R, Zhou C, Malloy K, et al. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway. *Gynecol Oncol* 2012;125:458–69.
96. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–74.
97. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010;46:2369–80.
98. Violet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:253–70.
99. Brown KA, Hunger NI, Docanto M, et al. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:591–6.
100. Xie Y, Wang YL, Yu L, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;126:113–20.
101. Obesity and LRS. PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med* 2012;30:496–506.
102. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3:101–5.
103. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2303–8.
104. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005;99:388–92.
105. Wang Y, Xue F, Broadus RR, Tao X, Xie SS, Zhu Y. Clinicopathological features in endometrial carcinoma associated with Lynch syndrome in China. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:651–6.
106. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2011;121:376–82.
107. Crosbie EJ, Roberts C, Qian W, et al. Body mass index does not influence post-treatment survival in early stage endometrial cancer: Results from the MRC ASTEC trial *Eur J Cancer* 2012;48:853–64.
108. Giugale LE, DiSanto N, Smokin ME, et al. Beyond mere obesity: Effect of increasing obesity classifications on hysterectomy outcomes for uterine cancer/hyperplasia. *Gynecol. Oncol.* 2012;127:326–31.
109. Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM, et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol* 2004;95:588–92.
110. Martra F, Kunos C, Gibbons H, et al. Adjuvant treatment and survival in obese women with endometrial cancer: An international collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:89.e1–89.e8.
111. Crosbie EJ, Estabragh ZR, Murphy J, et al. Apronectomy combined with laparotomy for morbidly obese endometrial cancer patients *Surg Oncol* 2011;20:187–93.
112. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:150–7.
113. Fader AN, Michener CM, Giannios N, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy in endometrial cancer: surgical and survival outcomes. *J Min Inv Gynecol* 2009;16(3):333–9.
114. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008;111:41–5.
115. Rabischong B, Larrain D, Canis M, et al. Long-Term Follow-Up After Laparoscopic Management of Endometrial Cancer in the Obese: A Fifteen-Year Cohort Study. *J Min Inv Gynecol* 2011;18: 589–96.
116. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
117. Bessonova L, Marshall SF, Ziogas A, et al. The association of body mass index with mortality in the California teachers study. *Int J Cancer* 2011. Epub ahead of print.
118. von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107:2786–91.
119. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, et al. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:683–91.
120. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479–86.
121. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:3527–34.
122. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535–41.
123. Basen-Engquist K, Scruggs S, Jhingran A, et al. Physical activity and obesity in endometrial cancer survivors: associations with pain, fatigue, and physical functioning. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:288.e1–288.e8.
124. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, et al. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55:1607–18.
125. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:441–6.
126. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012;126:176–9.
127. Arem H & Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *International Journal of Obesity (London)* 2012 [Epub ahead of print].
128. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(3):627–35.
129. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(1):25–31.
130. Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3411–5.
131. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1647–54.



132. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Morris H, Giles GG. Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. *Gut* 2006;55(5):689–94.
133. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Rankin C. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1884–93.
134. Kjaerbye-Thygesen A, Frederiksen K, Hogdall EV, et al. Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):798–803.
135. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, et al. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006;107(7):1520–4.
136. Gong Z, Agalliu I, Lin DW, Stanford JL, Kristal AR. Obesity is associated with increased risks of prostate cancer metastasis and death after initial cancer diagnosis in middle-aged men. *Cancer* 2007;109(6):1192–202.
137. Modesitt SC, Geffell DL, Via J, et al. Morbidly obese women with and without endometrial cancer: Are there differences in measured physical fitness, body composition, or hormones? *Gynecol Oncol* 2012; 124:431–6.
138. Oldenburg CS, Boll D, Nicolajje KAH, et al. The relationship of body mass index with quality of life among endometrial cancer survivors: A study from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol* 2013;129:216–21.
139. Smits A, Lopes A, Das N, et al. The impact of BMI on quality of life in obese endometrial cancer survivors: Does size matter? *Gynecol Oncol* 2014;132:137–41.
140. McCarroll ML, Armbruster S, Frasure HE, et al. Self-efficacy, quality of life, and weight loss in overweight/obese endometrial cancer survivors (SUCCEED): A randomized controlled trial *Gynecol Oncol* 2014;132:397–402.
141. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, et al. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol* 2014;132:236–40.
142. Schmandt RE, Iglesias DA; Ngai Na Co NN, et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am j obstet Gynecol* doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.
143. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653–62.
144. Basen-Engquist K, Carmack C, Brown J, et al. Response to an exercise intervention after endometrial cancer: Differences between obese and non-obese survivors. *Gynecol Oncol* 2014;133:48–55.
145. Soliman PT, Bassett RL Jr, Wilson EB, et al. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk: what women know. *Obstet Gynecol* 2008;112:835–42.
146. Hawkes AL, Quinn M, Gebiski V, et al, Improving treatment for obese women with early stage cancer of the uterus: Rationale and design of the levonorgestrel intrauterine device ± Metformin ± weight loss in endometrial cancer (feMME) trial, *Contemp Clin Trials* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2014.06.014>.
147. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. American Cancer Society's SCS-II. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008;26:2198–204.
148. National Cancer Institute. Research-Tested Intervention Program (RTIPs). Moving Science Into Programs For People. <<http://Rtips.Cancer.Gov/Rtips/>>. Retrieved 19 February 2013. The Society of Gynecologic Oncology (SGO) recently developed recommendations for physical activity for cancer survivors to help guide survivorship treatment.

## MEGHÍVÓ

### Orvosi nyelv az ókorban

Tudományos rendezvény az ókori keleti és a görög orvosi nyelvről

2014. november 28., MTA Székház

## Orvosi nyelv az ókorban

Tudományos rendezvény az ókori keleti és a görög orvosi nyelvről

az MTA Nyelv- és Irodalomtudományok Osztálya, az Orvosi Tudományok Osztálya, a PPKE BTK Mezőpotámiai orvosi szövegek kutatócsoport, a Magyar Orvosi Nyelv című folyóirat és az Európai Négyógyászati Rák Akadémia szervezésében

**Időpont** 2014. november 28. 9.00–15.00  
**Helyszín** MTA Székház  
**Elnökök** Bácskay András, Bősze Péter

### Program

<p><b>Bevezető</b> 9.00–9.15   Bősze Péter Gondolatok az egyetemes orvosi nyelvről</p> <p><b>Mezőpotámiai orvoslás</b> 9.15–9.45   Bácskay András, PPKE A „gyógyító kezelés” (bultu) fogalma a mezőpotámiai orvosi szövegekben</p> <p>9.45–10.15   Esztári Réka, PPKE A női bajok terminológiája az ókori Mezőpotámiai orvosi szövegekben</p> <p>10.15–11.45   Kávészünet</p> <p><b>Egyiptomi orvoslás</b> 11.45–12.15   Györy Hedvig, Szépművészeti Múzeum Egyiptomi orvosi szövegek</p>	<p><b>Zsidó orvoslás</b> 12.15–12.45   Fröhlich Ida, PPKE Félelem, szorongás (pahad) az ókori zsidó forrásokban</p> <p>12.45–13.15   Kávészünet</p> <p><b>Görög orvoslás</b> 13.15–13.45   Úradvohl Edina, SOTE Delphys, hystera, métra. Hol lakik a magzat?</p> <p>13.45–14.15   Németh György, ELTE Mivel gondolkodunk, mivel érzünk? Ez frenetikus!</p> <p><b>Kínai orvoslás</b> 14.15–14.45   Földi Attila, buddhista tanító Farmakognózia az ősi Kínában gyógyszerkönyvi példák alapján</p> <p><b>Zárszó</b>   Bácskay András</p>
---	--

**TOVÁBBI TUDNIVALÓK**  
A részvétel ingyenes, de a szervezők előzetes jelentkezést kérnek.

**JELENTKEZÉS**  
Bácskay András – [bacsokay.andras@btk.ppke.hu](mailto:bacsokay.andras@btk.ppke.hu)





## A HPV elleni védőoltások helyzete a világban

KOISS RÓBERT DR.

Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: koiss5@freestart.hu

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

2007 óta van piaci forgalomban mindkét HPV elleni védőoltás. Azóta több országban iskolai védőoltás formájában is bevezették. Eltéréseket találhatunk kontinensek, sőt még azonos földrészen lévő országok között is a védőoltások alkalmazásában. Ár/érték arány alapján választották ki a védőoltásokat. Egyes országokban a serdülő lányok mellett a fiatal nőknek is biztosították a védőoltáshoz való kedvezményes hozzáférési lehetőséget. A „catch-up” oltási lehetőség biztosításával egyes nemzetek javítani szerették volna az átoltottsági arányt, és a HPV vertikális terjedésének megakadályozására a fiúk részére is biztosították az oltás. Egy dolog azonban minden országban fontos volt a védőoltás bevezetésekor, a méhnyakrák okozta megbetegedések hosszú távon megvalósuló csökkentése. Az eddig elért eredmények alapján azt gondolhatnánk, hogy a védőoltás fényes sikert aratott, vagy mégsem? Magyarország a méhnyakrák elleni oltást 2014 őszén bevezeti az általános iskolások körében. A külföldi tapasztalatokat nagyon fontos fel dolgozni és a magyarországi helyzethez adaptálni. Egy olyan oltásnak, amelynek eredménye évtizedek múlva válik láthatóvá, a megfelelő kommunikáció a sarokpontja a sikeresség szempontjából. A megfelelő tájékoztatás, az ismeretanyagok széles körben való elterjesztése, a védőoltásokkal kapcsolatos új eredmények publikálása orvostársadalmi felelősség.

*Kulcsszavak:* emberi papillomavírus, védőoltás, méhnyakrák, CIN, megelőzés

### ■ NEMZETKÖZI KITEKINTÉS

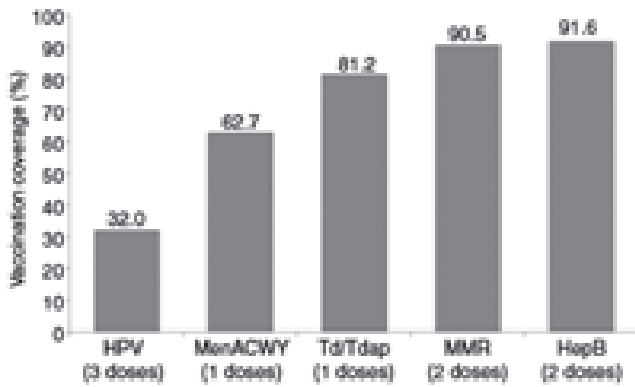
#### AUSZTRÁLIA

Ausztrália volt egyike azon országoknak, ahol 2007-ben a nemzeti oltóprogram részévé tették a HPV elleni védőoltást. A négy támadáspontú védőoltást (Gardasil) választották, és önkéntes alapon a 12–13 éves lányok részére ingyenessé tették a védőoltást. Lehetőséget biztosítottak 26 éves korig a felzárkóztató (catch-up) oltásra. 2007-től 2011-ig vizsgálták az oltási hajlandóságot. Az első injekciónál a részvételi arány a 80%-ot is elérte, és a 12–17 éves lányok körében 70%-os volt a mindhárom oltás felvételi aránya. Legalacsonyabb átoltottsági arányt a felzárkóztató oltási csoportban találtak, ahol a 18–19 évesek

között 64%-os, míg a 20–26 éves lányok között 52%-os volt az első dózis felvételi aránya. Az oltás hatékonyságának megítélésre az idő rövidege miatt a nemi szervi szemölcsök előfordulásának változását vizsgálták. Két csoportot alakítottak ki, a 2007 előtti (prevakcinációs csoport, 2000–2007) és a 2007 utáni (posztvakcinációs csoport, 2007–2011). Az adatokból egyértelműen igazolódott, hogy a 21 éves kor alatti lányoknál jelentősen csökkent a az alsó nemi szervi függőlyök előfordulása az oltás után. A 30 év feletti nők és a homoszexuális férfiak esetében azonban az oltás után 5 évvel sem csökkent szignifikánsan a nemi szemölcsök előfordulási aránya. Az egészséges hajlamú férfiaknál az életkor határozta meg az oltás hatékonyságát, tudniillik 21 éves kor alatt jelentősen csökkent (11,5%-ról 0,85%-ra) a condylomák száma, míg 21 és 30 év között, valamint a 30 év feletti férfiaknál a csökkenés nem volt szignifikáns (1). Elmondhatjuk, hogy a magas átoltottsági arány már 5 év alatt is bizonyította az oltóanyagban lévő HPV6-hoz és HPV11-hez köthető nemi szemölcsökkel szembeni hatékonyságát, a betegség előfordulási arányának mérséklődését.

#### EGYESÜLT ÁLLAMOK

Az Egyesült Államokban is készült egy felmérés a HPV védőoltás felvételével kapcsolatban. A 2006-tól 2010-ig terjedő vizsgálati időszakban az elemzők arra keresték a választ, hogy milyen volt a HPV elleni védőoltással történt átoltottsági mutató. Az USA-ban 2006-ban vezették be az iskolai oltási programba a 11 és 12 éves lányok körében a méhnyakrák elleni oltást. A felzárkóztató oltás lehetősége biztosított volt a 13–26 éves lányoknak. Kezdetben, azaz 2006-tól 2009-ig a négy, 2009-től a két támadáspontú oltást alkalmazták. 2009-től az ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) a fiúk számára is biztosította az oltást, de 2011-től állapította meg azt az életkort, amelytől az iskolai oltás keretében megkaphatják, így a 11 és 12 éves fiúk, valamint a 21 éves korukat még be nem töltötték részesültek oltásban. A felmérés kimutatta, hogy a 13–17 éves lányok körében a 3. oltás felvételi aránya a 19%-ot sem érte el, de még rosszabb volt a helyzet a 11–12 éves lányok között, ahol az első oltás felvételi aránya a 14%-ot, míg a 3. oltáson való megjelenési arány csupán a 3%-ot érte el (2). Annak ellenére, hogy a 13–17 éves lányok között a legalább egy mennyiség felvételi aránya 25%-ról 49%-ra emelkedett 2007 és



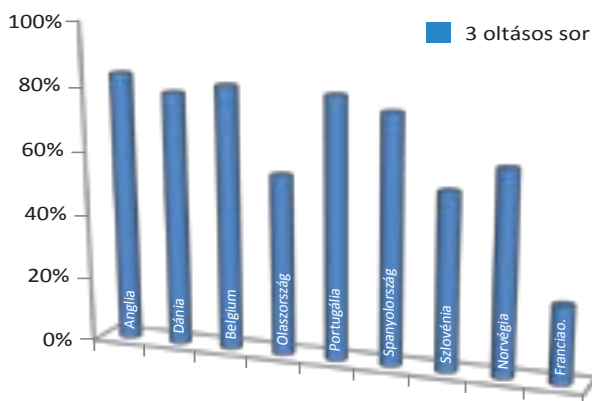
1. ábra

2010 között, 2010-ben a 3 adagú oltási sorban részesültek aránya 32% volt, amely messze alulmúlta akár az MMR, akár a hepatitis-B-vírus elleni oltásban való részvételi arányt (1. ábra).

Az elemzők a HPV előfordulásának változását is vizsgálták ebben az időszakban, és azt tapasztalták, hogy az oltóanyagban lévő HPV-törzsek (HPV16, 18) előfordulása 56%-kal csökkent a 14–19 éves oltott lányok körében. Sajnos sem az idősebb korosztályban, sem a fiúk esetében nem volt kimutatható csökkenés a HPV-fertőzöttségben az oltás előtti (2003–2006) időszakhoz képest (3).

## EURÓPA

Európában 2012-ig 22 ország illesztette be a nemzeti oltóprogramjába a HPV elleni védőoltást (4, 5). Minden nemzet esetében a célcsoport a fiatal serdülő lányok, de a felzárkóztatási oltás lehetőséget biztosított az idősebb nőknek is a védőoltás felvételére. Ez utóbbi célcsoport életkora országonként változott. A legtöbb országban a serdülő lányok iskolai oltás keretében jutottak hozzá a HPV elleni védőoltáshoz. Az európai országokban talált átoltottsági arány nagyon különbözött az eltérő nemzeti oltási rendszerek miatt (2. ábra).



2. ábra. Európai országok HPV elleni védőoltáshoz kapcsolt átoltottsági adatai

## NAGY-BRITANNIA

Nagy-Britanniában 2008-ban a két támadáspontú oltást vezették be az iskolai oltások keretében, és a 12–13 éves lányok részesültek ingyenesen az oltásban. A felzárkóztatási oltás 18

éves korig volt biztosítva 2 éven át, kivéve Skóciát, ahol ez 3 évre tolódott ki. A védőoltás bevezetést követő első évben (2008–2009) a háromadagú oltási sor felvételi aránya a 12–13 éves lányok körében 84% volt Angliában és 92% Skóciában. Ez a szám 2009/2010-ben mérsékelten csökkent (74%–90%). 2012-ban a két támadáspontú a négy támadáspontú oltás váltotta fel a nemzeti oltóprogramban (6, 7).

## FRANCIAORSZÁG

Franciaországban 2007 óta a négy támadáspontú és 2008 óta a két támadáspontú oltás is elérhető. Egy korcsoportban – 14 éves lányok – javasolják az oltás alkalmazását, de lehetséges biztosítani a 15–23 éves lányok számára is a védőoltás felvételére a felzárkóztatás biztosításával, bár szigorú feltételeket állítanak fel az oltás felvétele előtt (szüzesség vagy a nemi élet megkezdését követően egy éven belül vehető fel az oltás). Bár Franciaországban is állami támogatást élvez az oltás, mégis az árának 35%-át nem fizeti vissza az egészségbiztosítási pénztár. A visszafizetések alapján történt számítások szerint a 14 éves lányok körében a legalább egy oltást felvettek aránya 2007-től 2009-ig 50%-ról 20%-ra csökkent. Ez a szám európai viszonylatban is alacsonynak mondható, ennek okai a visszafizetés elmaradásában, valamint az oltással szemben támasztott lakossági félelmekkel magyarázható (8).

## A TÖBBI EURÓPAI ORSZÁG

Az előbb bemutatott két országgal a két végletet szerettem volna felvetíteni. A többi európai ország közül Dániát, ahol az MMR-oltással együtt adják be a HPV elleni oltást, valamint Spanyolországot érdemes megemlíteni, ahol a tartományi különbségek ellenére is magas az átoltottsági arány. Dániában 2009-ben vezették be a négy támadáspontú oltást a 12 éves lányok körében. A 13–15 éves lányok részére pedig 2 éves felzárkóztató oltást biztosítottak. A HPV elleni védőoltást az MMR 2. injekciójával együtt adták be. A szülők értesítést kaptak HPV elleni oltás lehetőségéről. A program első évében a háromadagos oltási sor felvételi aránya a 12 évesek körében 79%-ot, míg a felzárkóztató oltások résztvevőinél ez a szám a 81%-ot is elérte (9).

Spanyolországban 2007-től nemzeti oltóprogram részévé vált a HPV elleni oltás, de a különböző tartományok eltérő módszert és ajánlást dolgoztak ki. Ugyan mindegyik tartományban államilag támogatott az oltás, de a célcsoport életkora 11–14 év között változhat, és az oltás formája és feltételei is különböztek tartományonként: 13 tartományban a négy támadáspontú oltást, 6 tartományban a két támadáspontú oltást vezették be. Ennek ellenére egy évvel az oltás bevezetése után az átoltottsági arány 70–84%-ot ért el tartománytól függően (10).

## KÖZÉP-KELET EURÓPA

Ebben a térségben Romániában és Szlovéniában 2009-ben, míg Litvániában és Macedóniában 2010-ben vezették be a HPV elleni oltást. Adatok egyelőre Macedóniából érkeztek, ahol 12 éves lányok az iskolai oltás keretében, a 13–26 éves

lányok pedig felzárkóztató program keretében részesülhettek az oltásban. A 2011-es adatok alapján az átoltottsági arány 67% volt (11).

Szlovéniában a 11–12 éves lányok kaphattak oltást, felzárkóztató oltási nem indult, és a 2010 adatok alapján 55%-ot ért el az átoltottság. Sem Litvánia, sem Románia értékelhető adatot nem tudott szolgáltatni.

### LATIN AMERIKA

Közép- és Dél-Amerika a HPV elleni oltás bevezetésben úttörő szerepet vitt ugyan, de az itteni országok gazdasági helyzetéből adódóan az oltási előírások programok eltérőek voltak mind az észak-amerikai, mind az európai országokéhoz képest. Míg Panama 2008-ban bevezette az oltási naptárjába a két támadáspontú oltását, addig Mexikó ugyanebben az évben a négy támadáspontú illetetté bele az oltási rendszerébe. Ezekben az országokban már 10 éves lányokat beoltottak, és 2010-re a háromadagos oltási sorral átoltottak aránya 67%-ra emelkedett. Fontos hangsúlyozni, hogy mindkét gyógyszerceg a klinikai kutatásainak jelentős részét a latin amerikai térségben folytatta, ezért ezen országokban a magas átoltottsági mutató a cégek támogatásának is köszönhető (12).

### ■ ÉRTÉKELÉS

Amióta a piacon hozzáférhető vált a HPV elleni oltás, évről évre emelkedett az oltásban részesülő lányok száma. Ma már magabiztosan kijelenthetjük, hogy mindkét oltás biztonságos és az oltóanyagban lévő vírustörzsekkel szemben jelentősen védenek. Az is bizonyított, hogy a védőoltásban részesült kamaszok (HPV-naiv népesség) körében az oltóanyagban található vírustörzsek előfordulása jelentősen csökkent, és az ezen vírustörzsekhez köthető megbetegedések 6 év után sem jelentek meg az oltottakban (13, 14).

Ennek ellenére nem mondhatjuk, hogy a HPV elleni immunizációs program a világon sikertörténet lenne. Azokban az országokban, ahol az oltás könnyen hozzáférhető lenne a célcsoport számára, például USA, Kanada, az állami támogatás ellenére 35%-ban nem kéri a szülők lányaik oltását. Hol van a hiba? A megkérdezettek a következő leggyakoribb válaszokat adták: az oltás nem biztonságos (30%), megvárják, amíg a lányuk idősebb lesz (16%), a lányuk még nem él házasséletem, ezért nincs szükség az oltásra (19%), és nincs elég adat a védőoltásról (13%). (15, 16)

### ■ ÖSSZEGRÉS

A számadatok és az oltás elleni érvek beszédesebbek. Magyarországon 2014 szeptemberétől az iskolai oltási program keretében az általános iskola 6. osztályos lányai térítésmentesen (államilag támogatott) juthatnak hozzá a HPV elleni védőoltáshoz. Az erre kiírt pályázatot a két támadáspontú oltás (Cervarix-GSK) nyerte el a kétadagú oltási sorával. Azt gondolom, hogy hazánkban a HPV elleni védőoltás államilag támogatott, iskolai oltási rendszerbe való beillesztésének eredményességétől

függ, hogy mekkora lesz az átoltottsági arány, és milyen hosszán tartható fenn az nagy részvételi arány. A siker csak sok év után mérhető: a méhnyakrák gyakoriságának és halálzásának jelentős csökkenése hazánkban az oltás bevezetése ellenére sem várható 20 évnél hamarabb. Tanulni kell az előttünk járóktól. Nem eshetünk abba a hibába, mint Románia, ahol politika csatározás áldozatává vált a HPV elleni oltási program.

Célszerű lenne az oltás szeptemberi bevezetése előtt a magyar lakosság, szülők és a kamaszok érthető nyelven való tájékoztatása a védőoltásról. A szülők közszolgálati úton kapjanak pontos és meggyőző képet a védőoltás biztonságosságáról és biológiai viselkedéséről. A közcsatornákat naprakész adatokkal kell segíteni, és nem szabad megengedni a védőoltási rendszer „bulvárosítását”. Az orvostársadalom feladata a pontos tájékoztatás, az oltás biztonságossági eredményeinek közérthető nyelven való közlése a társadalom felé.

Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy az oltás csak akkor lesz eredményes, ha 90% körüli lesz az átoltottsági arány. Ugyancsak javítani kell az oltásban nem részesültek szűrésen való részvételi arányát.

A külföldi öt éves tapasztalatok segíthetnek nekünk abban, hogy a lakossági HPV elleni védőoltás hazánkban sikeres legyen, és a magyarországi egyedülálló oltási rend egy újabb eredményes oltással gazdagodjon.

### IRODALOM

1. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346:f2032.
2. Laz TH, Rahman M, Berenson AB. An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11-17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010 Vaccine 2012;30:3534–40.
3. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, Unger ER. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *Infect Dis* 2013;208:385–93.
4. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco PL, D'Ancona F, Levy-Bruhl D; VENICE 2 project gatekeepers groups. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010; 15 pii: 19730.
5. Sander BB, Rebolj M, Valentiner-Branth P, Lyng E. Introduction of human papillomavirus vaccination in Nordic countries. *Vaccine* 2012;30:1425–33.
6. <https://www.gov.uk/government/publications/annual-hpv-vaccine-coverage-in-england-in-2009-2010>.
7. <https://isdsotland.scot.nhs.uk/Health-Topics/Child-Health/Publications/2012-09-25/2012-09-25-HPV-Uptake-Summary.pdf?96311587096>.
8. Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610–6.
9. Widgren K, Simonsen J, Valentiner-Branth P, Molbak K. Uptake of the human papillomavirus-vaccination within the free-of-charge childhood vaccination programme in Denmark. *Vaccine* 2011;29:9663–7.

10. Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro Surveill* 2011;16. pii:19873.
11. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, Arbyn M, Syrjänen S. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine* 2013;31 Suppl:H59–70.
12. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine*. 2012;30 Suppl5:F139–48.
13. Bonanni P, Cohet C, Kjaer SK, Latham NB, Lambert PH, Reisinger K, Haupt RM. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine* 2010;28:4719–30.
14. Lehtinen M, Idänpään-Heikkilä I, Lunnas T, Palmroth J, Barr E, Cacciatore R, Isaksson R, Kekki M, Koskela P, Kosunen E, Kuortti M, Lahti L, Liljamo T, Luostarinen T, Apter D, Pukkala E, Paavonen J. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. *Int J STD AIDS* 2006;17:237–46.
15. Ogilvie G, Anderson M, Marra F, McNeil S, Pielak K, Dawar M, McIvor M, Ehlen T, Dobson S, Money D, Patrick DM, Naus M. A population-based evaluation of a publicly funded, school-based HPV vaccine program in British Columbia, Canada: parental factors associated with HPV vaccine receipt. *PLoS Med* 2010;7:e1000270.
16. Dorell CG, Stokley S, Yankey D, Markowitz LE. Compliance with recommended dosing intervals for HPV vaccination among females, 13-17 years, National Immunization Survey-Teen, 2008-2009. *Vaccine* 2012;30:503–5.
17. Christine M. et al.: Prevention of Invasive Cervical Cancer in the United States: Past, Present, and Future, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 September; 21(9):1402–8. Published online 2012 May 3. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1158.
18. Lauri E.M. et al.: Human Papillomavirus Vaccine Introduction--The first five years; *Vaccine* 30S (2012) F139–F148.

## A SZAKÍRÁSRÓL

Bősze Péter

A szakírás nem azonos a köznyelvi írással, és különbözik a szépirodalomtól is. A tudományírás egyfajta írástudomány, igényli a nyelvi, a nyelvtani ismeretek és a szépirodalmi ihletettség mellett a szakismereteket is. Ám mégsem csak szókészletében más: fogalmazása is tudományos. Ez azt jelenti, hogy tényszerű, következetes, nem enged semmiféle kilengést. Divatos kifejezéssel szólva: „bizonyítékokra alapozott” fogalmazás. Mindig egyszerűen fogalmaz és tömören; a „fölsőleget” bizony nem támasztja alá bizonyíték. Idegen szóval fogalmazva, mondhatnám, hogy a szakírás stílusában különbözik a köznyelvi írástól és a szépirodalomtól.

A tudományírás, mégsem csak valamilyen szövegstílus, jöllehet általános értelemben feltétlenül az. Az írás és a tudományismeret ötvözése; nem csupán a szakismeret szakszerű papírra vetése, sokkal inkább a tudomány értelemtükrözőtető írása a tudomány eszmerendszere szerint. Csak az tud a tudomány nyelvén fogalmazni, aki érti, amit ír.

Bajza József így ír erről:

„Műszók alkotásához ... dologismeret is kell. Nyelvtudós dologismeret nélkül nyelvtanilag jó szót fog alkotni, de mindig azon veszélynek leendő kitéve, hogy ... szava nem lesz bélyegző, eléggé megkülönböztető ... s fogalomzavarra adand alkalmakat. A dologismerő viszont, a szakember, de nem nyelvtudós egyszersmind, rosszul alkotott, szabályokkal ellenkező szóval fejezendi ki a különben általa jól értett dolgot.”



## Beszámoló: 4<sup>th</sup> International Video Workshop (IVW) on Radical Surgery in Gynaecological Oncology (Prágai nőgyógyász-daganatsebész találkozó)

MÁTÉ SZABOLCS DR.

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

E-posta: dr.mate.szabolcs@gmail.com

Idén áprilisban negyedik alkalommal rendeztek Prágában radikális nőgyógyászati daganatsebészet témában találkozót (4<sup>th</sup> International Video Workshop (IVW) on Radical Surgery in Gynaecological Oncology). A folyamatosan növekedő érdeklődéssel kísért fórumon mintegy 60 országból közel 450 résztvevő volt jelen.

A rendezvényt az ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) zászlaja alatt 2008 óta két évente szervezik meg azonos helyszínen. A rendhagyó, videobemutatók köré szervezett workshop ötlete Prof. Dr. David Cibulától származik, aki a Prágai Károly Egyetem Nőgyógyászati Onkológiai Centrumát vezeti, és rengeteg energiát fektet a nőgyógyászati daganatsebészeti ismeretek széles körű elterjesztésébe. A kongresszus szervezése mellett oktató-CD-ket szerkesztett, és az ESGO elnökségében küzd többek között a sebészeti beavatkozások standardizálása érdekében.

A hagyományos tudományos eredményeket, célokat és ajánlásokat taglaló kongresszusokkal szemben a rendezvény célja az, hogy műtéti videókon keresztül a résztvevők a sebészeti ismereteiket fejlesszék. A számos nemzetközileg elismert daganatsebész tökéletesen kivitelezett „gold standard” műtéte mellett mindig teret kapnak az új kezdeményező megoldások, sebészeti

eszközök is. Evről évre szaporodnak a laparoszkóppal vagy robottal kivitelezett műtétekről, a hashártya mögötti, single port módszerekről szóló videók. Bár a minimálisan invazív módszerek alkalmazását a daganatsebészetben sokan még mindig eretnekségnek tartják, idén már nemcsak az elsődleges műtétek, hanem a kiújulások sebészete esetén is számos példát láthattunk alkalmazásukra.

A kismencedencei reszekció ultraradikális kiterjesztése, az idegkímélő laparoszkópos és robotműtétek is fontos témái voltak az előadásoknak.

A háromnapos rendezvényen nagy hangsúlyt kapnak az nőgyógyászok számára kevésbé ismert, ám a daganatsebészek számára nélkülözhetetlen sebészi beavatkozások. Idén a léptávoltítás, májmobilizálás, rekeszfelszínihashártya-eltávolítás kivitelezéséhez mutattak könnyen elsajátítható módszereket.

A kongresszuson való részvételt a hasznos ismeretek, az állandó helyszín könnyű elérhetősége miatt minden nőgyógyász-daganatsebész vagy a terület iránt érdeklődő számára kifejezetten ajánlom. A város rabul ejtő szépsége, a sörözők hangulata és a prágai sör íze teszik a kirándulást kihagyhatatlan élménnyé.

„Legnagyobb cél pedig, itt, e földi létben,  
Embernek lenni mindig, minden körülményben.”

*Arany János*

## Fogalmazás magyarul

BŐSZE PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: bosze@eagc.eu

A helyes magyar fogalmazásnak két, egymással összefüggő része van: a magyar mondat szerkesztés, valamint a megfelelő szavak kiválasztása, a szókincs. Ehhez tartozik még szakszerű szövegezés és a szövegszerkesztés. A mondat szerkesztést külön részben tárgyalom.

### ■ SZÓKINC

A tudományos írás, az orvosi szakírás köznyelvi szókinccse behatároltabb, mint a hétköznapi beszédé: nehezen engedi a szakírásban szokatlan szóvaltozatok alkalmazását. Ez voltaképpen egyfajta hagyomány. Egy-egy ritka, a szakszövegekben esetleg rendhagyó szó használata ennek ellenére színesítheti az írást, ha megfelelő helyre tesszük. Nem kell tartani a rokon értelmű szavak (szinonimák) alkalmazásától sem, különösen az ismétléseknél, jóllehet a szakszövegekben az ismétléseknek sokszor fontos, egyértelműsítő szerepe lehet. A szótárzás, az értelmező, a nyelvművelő és a rokon értelmű szavak szótárainak forrása nagy segítség a választékosabb fogalmazásban.

A szókincs bővítésében is hasznunkra van az eleink szakírásának tanulmányozása. A sok, régiesnek ható szó, talán nem is annyira régies, inkább csak szokatlan, mert azokat már nem használjuk az írásainkban; ám újra felfedezésükkel, bővíthetjük szavaink táráját. Még egy-egy „ásatag” szó is újraéledhet, esetleg új jelentést kaphat.

A magyar orvosi szakírás sarkalatos pontja az idegen szavak használata. Sokan vélik helyénvalónak az idegen kifejezések, kivált a görög–latin orvosi nevezéktanok használatát, sőt hangsúlyozzák is, hogy hagyományosak. Mások a magyar szavak használata mellett törnek pácát. Bárhog is vélekedjünk, az alapelvben mindenki egyetért: egyik sem zavarhatja a megértést. A lényeges szempont ebben is annak mérlegelése, hogy milyen közlési céllal hozzuk létre a szöveget.

### AZ IDEGEN SZAKSZAVAK ALKALMAZÁSA ELŐNYÖK

Az idegen szakkifejezések pontosan és nemzetközileg egységesítve fejezik ki az általuk megtestesített szakfogalmat; ez a legnagyobb előnyük. Sokat közülük gyorsabban megértünk, mint a magyar megfelelőiket: részben hagyomány szerint – ilyenek

a görög–latin szakszavaink –, másrészt mert elterjedtek az angol és a hazai szakirodalomban is, megszoktuk a használatukat. Az effélék a régen meggyökeresedett görög–latin szakszavak és a mostanában alkotott új fogalmak, az újonnan felfedezett molekulák és más nevek angol szakkifejezései. Egyszer-egyszer, ha a magyar szakszó sokszor fordul elő, színesíthetjük is szövegezésünket.

### HÁTRÁNYOK

Az idegen köz- és szakszavak szükségtelen használatának több árnyoldala van. Szükségtelen a használatuk akkor, amikor az idegen szót/fogalmat magyar szakszóval is tökéletesen kifejezhetjük. A leglényegesebb hátrányok a következők:

- A szükségtelen idegen szavakkal kevert írás nehezebben érthető, mit több, félreérthető, és nehezebben megjegyezhető is: az új idegen szavakat ugyanis nehezebb megjegyezni, mint a magyarokat.
- Magába hordozza a hibás fogalmazás veszélyét: mindennapi jelenség a helytelenül használt idegen szó. Az idegen szót nem elég érteni, tudni kell, hogy tényszerűen mit jelent. Igazából a fogalmat kell megérteni, amelyet sokszor egy idegen kifejezés elhomályosít. Ez az idegen kifejezés lehet közhasználatú, de szakszó is, amelyről csak akkor derül ki, hogy nem pontosan körülhatárolt, vagy nem is tudjuk, hogy ténylegesen mit jelent, amikor magyarra akarjuk fordítani, magyarul akarjuk mondani.
- Szűrhető a magyar nyelv sokszínűségét: az idegen szavak közül, nem is egyet, sokféle jelentésben használunk, például *információ/informál, kommunikál*. Ezek helyett megannyi magyar szóval lehet színesíteni írásunkat.

Egy példa: *Így kommunikáltak a hallgatóságnak* (tájékoztatták a hallgatóságot). *Hogyan tudjuk kommunikálni a vásárlók felé* (meggyőzni a vásárlókat). *Reggel találkozunk, és megkommunikáljuk* (megbeszéljük). *Segíti a sejt–sejt kommunikációt* (elősegíti a sejtek közötti érintkezést). *Az ígőzés egyfajta izgulásból, kifejezési nehézségből, kommunikációs zavarból eredhet* (beszédzavarból). *...mivel a köznéppel csak a nemzeti nyelveken lehetett kommunikálni* (szót érteni). *A műveltség mai felgyorsult áramlása, a kulturális kommunikáció most sok további lehetőséget nyújt új...* (a kultúra terjedése). *...az orvosi kommunikáció területei, eltérő regiszterek...* (az orvosi kapcsolódások területei). Stb.

- Az idegen szavak a tudományos közleményekben hajlamosítanak az „angolos” fogalmazásra, a többé-kevésbé angol szerkezetű mondatok írására. Ebből aztán gyakran keletkeznek zagyva, sem nem angol, sem nem magyar, hanem valamilyen öszvér nyelvi mondatok, bekezdések; ezt nevezzük „angomagy” mondatszerkesztésnek (1). Ilyenek különösen fordításoknál gyakoriak.
- Hátrányos az is, hogy a szükségtelen idegen szavaktól hemzsegő írások tévesen az orvosi nyelvünk szegénységének, elmaradottságának képzetét kelthetik. Hiányos ugyan a magyar orvosi nyelv, hiszen sok szakfoglalomnak még nincs magyar megfelelője, de annyira semmi szín alatt nem, hogy a szakszöveg idegen szavakkal legyen tele.
- Magyar szakszöveg keverve az idegen szavak sokaságával visszatetsző: elvész a tömör, zamatos magyar szövegezés.

Végeredményben a magyar szakszavakkal, szakfogalmakkal is kifejezhető, azaz a szükségtelenül használt idegen szakszavaknak az orvosi–biológiai szövegekben, beleértve a tudományos közleményeket is, több a hátrányos, mint az előnyös oldala. Az idegen szavak kiirtása mégis túlzott törekvés: van helyük pontosításra, egységesítésre, például zárójelben megadva a magyar szakszót követően.

A magyar írásmód számos előnye kötelességünké teszi, hogy a biológiai-orvosi szakszövegeket magyarul írjuk. A magyarul írt tudományos munkák (közlemények, szak- vagy tankönyvek) semmivel sem érnek kevesebbet az idegen szavakkal teletűzdelteknél, ugyanakkor tetszetősebbek és könnyebben is érthetők.

Az özönlő angol orvosi-biológiai szakszavak, szakkifejezések magyarítása szakmánk mai nyelvújítása, ez közös feladatunk, hiszen magyar orvostudomány csak és kizárólag magyar orvosi nyelven lehetséges.

### ■ SZAKMAI SZÖVEGEZÉS

A szakmai szövegezés a szakszöveg égésének megírása, felépítése. Jellegzetes magyar szakmai szövegezés az orvosi-biológiai nyelvben nincs; a tudományírás általános szempontjai nemzetközies, csupán árnyalatnyi eltérések fordulnak elő. Nem így a mondatszerkesztés, amely lényegében tér el az angolétól, tehát jellegzetesen magyar. A szöveg szerkesztése a szakmai szöveg elrendezése, tagolása; ez alapvetően nemzeti elvek szerinti.

Az orvosi írások szövegezésének is a kiindulópontja annak mérlegelése, hogy a szöveget milyen célból, hová és kiknek

hozzuk létre (tudományos szakközlemény, tudományos ismeretterjesztés, tankönyv vagy előadás, papírlapú vagy világhálós felületre szánjuk, ismeretterjesztés stb.). Bármelyikről is legyen szó, a szövegezésnél mindig az egészről indulunk ki, azt bontjuk részletekre, vagyis írásunk legelején tisztázzuk, hogy miről írunk, a részletek ezt követik. A kifejtettség, a részletezettség függ attól, hogy kiknek szánjuk a szöveget: a szűkebb vagy tágabb szakmának, avagy az érdeklődő szakma számára készült szakszöveg nem igényli egy-egy közismert fogalom kifejtését, ezzel szemben a tudományos ismeretterjesztésben ez elengedhetetlen lehet.

A tényszerű írás – mint fentebb említettük – a szakírás alapja; a magyar nyelvű szövegezésnél ez hatványozottan érvényes: szeretünk határozottan/határozottabban fogalmazni. Az angol nyelvű orvosi szakirodalomban sok a „talán” (*úgy tűnik, hogy* [it appears]...; *esetleg/lehetséges* [might be], *talán arra utal*... [perhaps, might suggests] stb.), magyarul határozottabb a fogalmazás (*ez arra utal; ebből arra (két dologra is) lehet következtetni; ennek alapján úgy véljük* stb.). Természetesen határozottan csak tényszerűségekről írhatunk, a még bizonytalan dolgok, magyarul írva is csak valószínűsíthetők. A különbség a nagyon valószínű határozottabb megfogalmazásában rejlik.

A szóképekkel az orvosi szakírásban minduntalan találkozunk; észre sem vesszük, mennyiszer használjuk. Különösen gyakori a rész-egész (főleg tanulmányoknál: *a betegcsoport halálózása* [a csoportba tartozó betegek halálózás] ...) és a megszemélyesítés (*eset a beteg helyett, az ábra mutatja*), de nem ritkák a képes szaknevek sem, kivált az anatómiában (*sella turcika – töröknyereg; méhkiért, caput Medusae – a tárgult bőrvénák a medúza fejére emlékeztető rajzolata a köldök körül*). A szóképekkel változatossá tehetjük a fogalmazást, de vigyázzunk a kifejezés félreérthetlenségére.

A színesebb, „szépirodalmi” jellegű fogalmazással óvatosan bánjunk: a szakírásban a fennkölt szövegezésnek kevéssé van helye, éppen a szakírási hagyományok miatt; ennek eltűlése megint csak a hitelesség rovására mehet. Ennek ellenére, egy vagy két találó irodalmi hasonlat a tényszerű szakírás szövegezését is fordulatossá teheti.

A rövidítések nyakló nélküli alkalmazása idegen a magyar szövegezésben; az ilyenek nagyon gyakoriak az amerikai tudományos közleményekben.

### IRODALOM

1. Bősze P. Angomagyos zagyvaságok Magyar Orvosi Nyelv 2011,2:88–90.