

A DAGANATOS BETEGSÉGEK PATOGENESISE*

SUGÁR JÁNOS, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1982. VIII. 30.

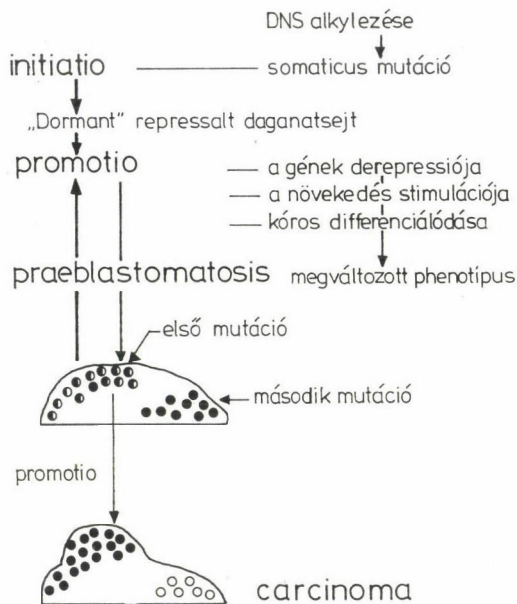
A rosszindulatú daganatok patogenesisének, illetve aetiopathogenesisének kutatása azon történések vizsgálatát jelentik, amelyek az ismert vagy ismeretlen kóroktani tényezők hatására a sejtekben és a szervezetben végbemennek. Mindezek azt eredményezik, hogy az ép somatikus sejtől rosszindulatú daganat keletkezik. Az emberi daganatok aetiológiája és patogenesisé jórészt ismeretlen, ma már azonban számos olyan teóriát ismerünk, amelyek különböző kísérleti modelleken — korlátozott mértékben emberen is — a patogenesis folyamatát megvilágítani igyekeznek.

Régen felmerült és a gyakorlati tapasztalatok is igazolták, hogy a carcinogenesis többlépcsős történésnek kell tekintenünk, amelynek első néhány szakasza — közelebbről az első kettő — környezettől függő, a többiben az önszabályozás érvényesül. Ez egy hosszú, néha évtizedekig tartó folyamat és a végeredmény rák. Az első lépésben a carcinogén a makromolekulákhoz, elsősorban a DNS-hez kötődik, létrejön a somatikus mutáció, az ún. dormant vagy represszált daganatsejt (1. ábra). A represszió eredményezi azt, hogy látható elváltozások ilyenkor még nincsenek és ún. promoter ágensekre van szükség, hogy a gének derepressziója, a növekedés stimulációja, majd ezt követően a differenciálódás kóros irányba való eltolódása bekövetkezzék (Slaga és mtsai 1978). A promoterek által indukált fenotípusos változás egy másik mutációval (initiacióval) rögzülhet genotípusos változássá és a promoterek a változást irreverzibilissé teszik (Potter 1980). A klasszikus iniciátorok, a carcinogén szénhidrogének, nitrosaminok. Az állatkísérletekben carcinogén anyagok száma már 1000 körül mozog.

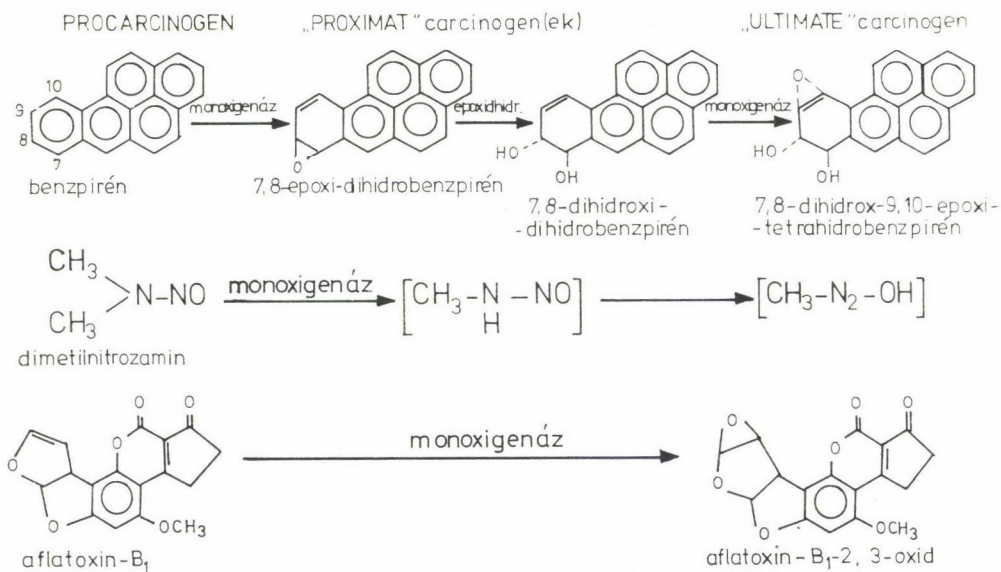
A patogenesis nagy területe a vírus carcinogenesis, itt azonban ezzel nem kívánok foglalkozni.

Fontos ismerni, hogy a carcinogén anyagok az anyagszerében elsősorban monooxigenázok hatására válnak procarcinogénből proximát, majd ultimát carcinogénné (Miller 1970). Erre jó példa a benzpyren, a dimethyl-nitrosamin

* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya által szervezett, „A daganatos betegségek kezelésének és megelőzésének hazai helyzete” című 1982. május 3-i tudományos ülésen elhangzott előadás alapján.



1. ábra. A carcinogenesis kétfázisú mechanizmusában a preblastomatosis stádium részben reverzibilis



2. ábra. Potenciálisan carcinogén vegyületek (procarcinogének) microsomális enzimek közreműködésével (monooxigenázok) hatásos carcinogén anyagokká (ultimate carcinogének) alakulnak át

1. táblázat

Az initiáló és promoter ágensek biológiai tulajdonságai

- | | |
|---|--|
| 1. Carcinogének | 1. Önmagukban nem carcinogének |
| 2. A promoter ágensek előtt adandók | 2. Az initiáló ágensek után adandók |
| 3. Egyszeri adagolás elegendő | 3. Többszöri elhúzódó adagolást igényelnek |
| 4. A hatás irreverzibilis és additív | 4. A hatás reverzibilis és nem additív |
| 5. Elektrophilek a sejt makromolekuláihoz kovalensen kötődnek | 5. A makromolekulákhoz nem kötődnek (?) |
| 6. Mutagének | 6. Nem mutagének |

2. táblázat

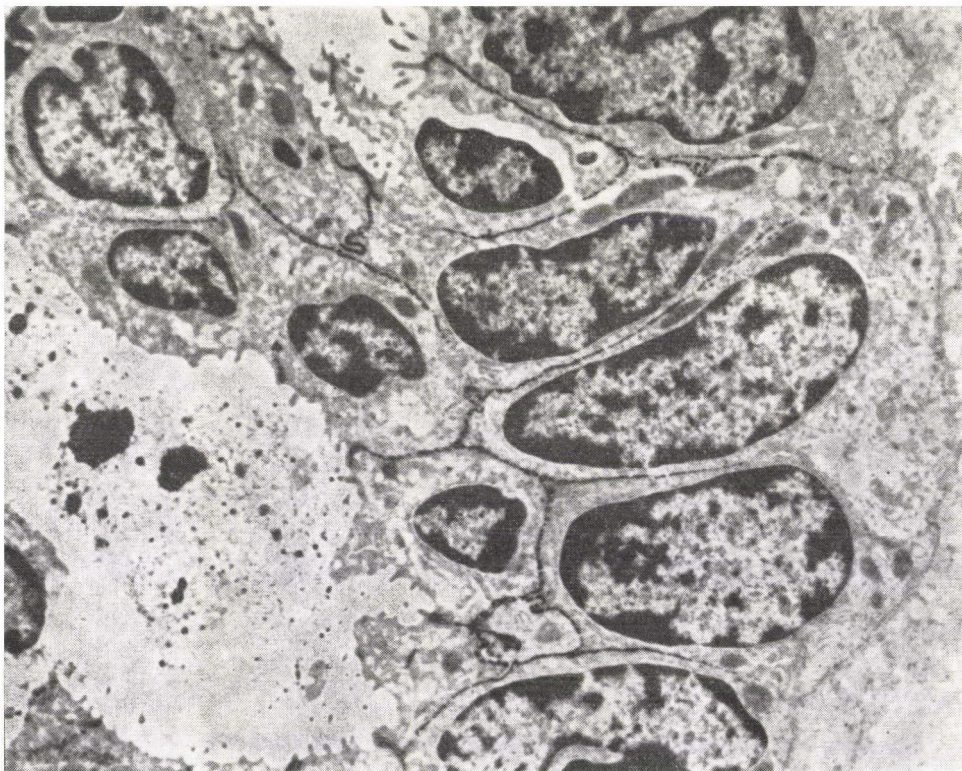
Szerv	Promoter
Bőr	Croton olaj Tetradecanoyl-phorbol-acetat (TPA)
Húgyhólyag	Tryptophan Saccharin Allopurinol
Embryo fibroblast	TPA
Máj	Phenobarbital DDT Butylált hydroxytoluen Oestrogének CCL ₄ Részleges hepatectomia
Pajzsmirigy	Methylthiouracil

és az elsősorban májdaganatot okozó aflatoxin B1 metabolizmusa (2. ábra). Ha az initiáló ágensek biológiai tulajdonságait röviden összefoglalom, azt mondhatom, hogy az elmondottakon kívül fontos az is, hogy promoter ágens előtt adandók és egyszeri adagolásuk is elegendő, hatásuk irreverzibilis és additív (1. táblázat). A promoter ágensek biológiai tulajdonságai kevésbé ismertek, holott jelentőségük az iniciátorokéval megegyezik, fő jellemvonásai közé tartozik a többszöri elhúzódó adagolás szükségessége és hatásuk reverzibilitása. Valószínű, hogy a legtöbb emberi daganat a carcinogének, promoterek, vagy más néven cocarcinogének komplex kölcsönhatásaként keletkezik (Farber és Cameron 1980). A hosszú ideig ható cocarcinogének felismerése, hatásmechanizmusuk kutatása ezen terület legperspektivikusabb irányát jelentik (2. táblázat).

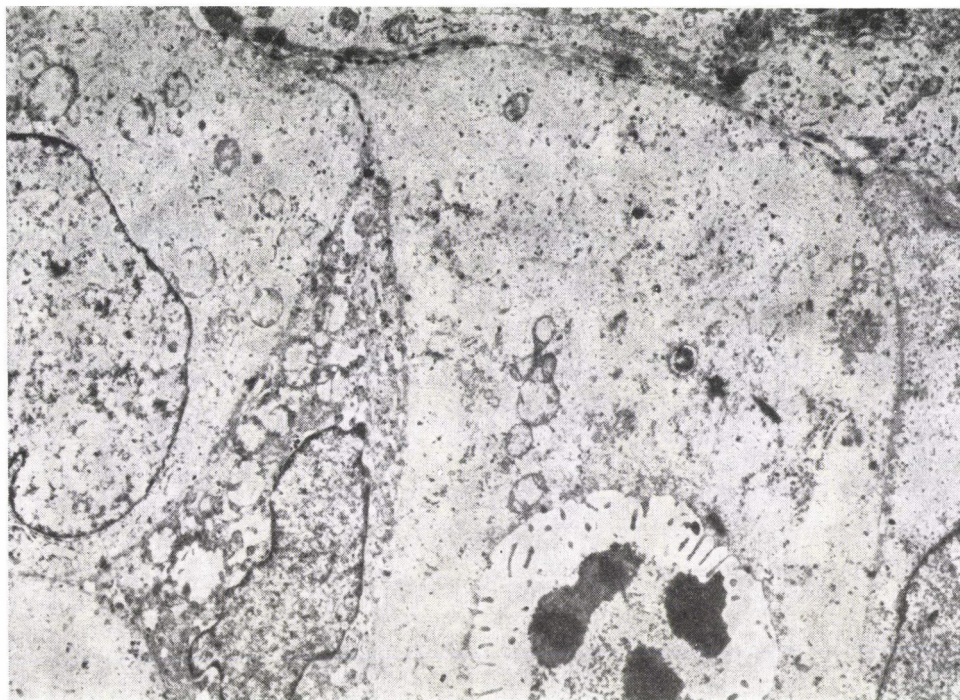
A promotióban kifejezésre jutnak az aberrált fenotípusok, mely tulajdonságok összességét a mindennapos gyakorlatban praeblastomatosishnak, praecancerosishnak vagy praeneoplasiának nevezzük.

Kitűnő kísérletes modell a fenotípus korai megváltozásának igazolására a máj carcinogenesis. *Lapis* és *Schaff* (1982) diethyl-nitrosamin és más aktív carcinogének adagolása után promoterként parciális hepatectomiát, phenobarbitált, calciumchloridot használtak és megfigyelték körülírt gócokban a glycogén retencióját, a glykoz 6-phosphatáz, az ATPase enzim kiesését és a gamma glutamil transferáz pozitív gócok megjelenését. Magunk több évvel ezelőtt histokémiai reakciót használva kimutattuk, hogy a Mg.-dependens ATPase a kifejlődő emlőtumorban nagy mértékben lecsökken (3., 4. ábra). (Sugár és mtsai 1968.)

Az inítorok mutagén jellege és az a körülmény, hogy a mutagének 80–90%-a carcinogén, lehetővé tette, hogy a mutagenitáson alapuló tesztek széles skáláját dolgozzák ki és alkalmazzák a rákkeltő és esetlegesen rákkeltő hatású biológiailag aktív vegyületek, gyógyszerek vizsgálatára. Ezeket ún. rövid terminusú teszteknek hívják (3. táblázat).



3. ábra. Nem daganatos emberi emlő mirigyben az ATPase reakció valamennyi sejt felszínén kimutatható. Nagyítás $4000 \times 2,5$



4. ábra. Emlő tumorban az ATPase reakció csak a sejtmembrán egyes részletein mutatható ki.
Nagyítás 2750×2,5

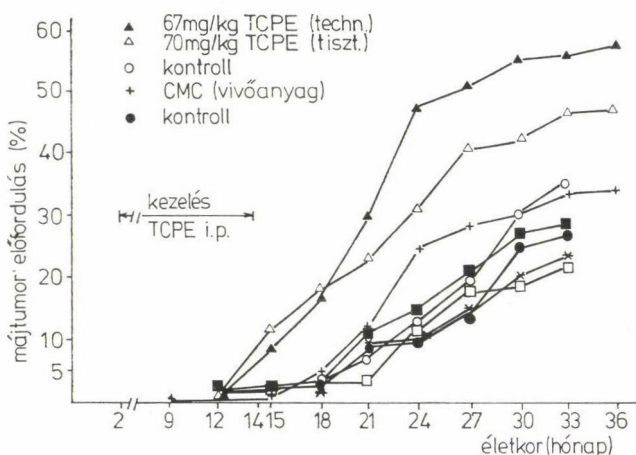
Állatkísérletekben a carcinogén hatás bizonyítása jóval fáradságosabb, hosszadalmasabb, költségesebb, de bizonyítóbb értékű, mint a rövid terminusú tesztek. Hosszú terminusú állatkísérletekben megállapítottuk, hogy a trichlorphenoxiethanol nevű pesticid (TCPE) maximális tolerálható dózisa a máj-

3. táblázat

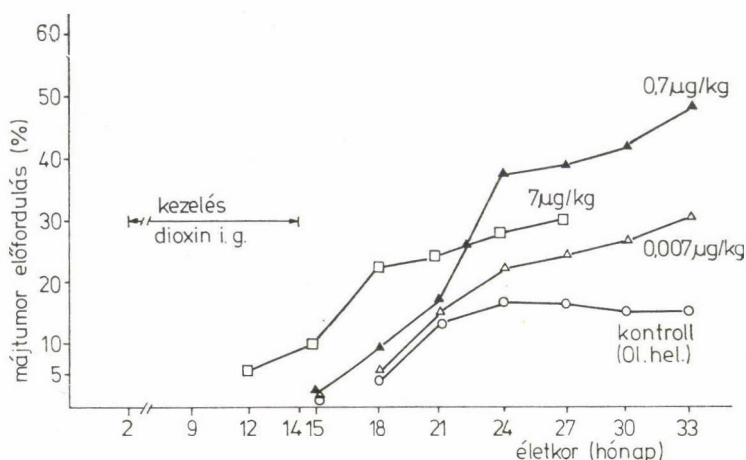
Rövid terminusú tesztek

1. Mutagenesis vizsgálatok (in vitro)
 - a) baktériumokon
 - b) emlős sejteken
 - c) élesztőkön és gombákon
2. Sejt transzformáció (in vitro)
3. Mutagenesis vizsgálat emlősben (in vivo)
 - a) dominans lethalis
 - b) örökletes transzlokációs teszt
 - c) szex chromosoma vesztés
 - d) in vivo somaticus mutációs teszt
4. Emlős sejtek DNS károsodása és repair vizsgálata
5. A cytogenetikai károsodás vizsgálata
 - a) chromosoma aberratio a metafázisban
 - b) testvér chromatida kicserélődése a metafázisban
 - c) micronucleus képződés az interfázisban

tumor előfordulását Swiss egerekben duplájára emelte (5. ábra). A szennyezés-ként mindig jelenlevő dioxin szintén daganatkeltőnek bizonyult (6. ábra) (Tóth és mtsai 1979). Ezzel szemben Ames-tesztben a TCPE éppúgy negatív, mint a dioxin. Pozitív volt a penicillin proflavin sója, de negatív volt a methotirín, amelynek hatására a pajzsmirigyben diffúz atípiára utaló sejtelváltozások keletkeznek (4. táblázat). A rák kemoterápiában jól bevált alkilező szerek mutagének (5. táblázat). Az alkilező cukoralkohol származékok közül a lycu-rim, a myelobromol, a mitolactol és DAG rák kemoterápiás hatású gyógyszer-ként forgalomban van és direkt mutagének. A két anhydroadulcit azonban — melyek a DBD átalakulási termékei — terápiás hatással nem rendelkeznek,



5. ábra. Trichlorphenoxiethanol (TCPE) kezelés hatása a Swiss egerekben előforduló májtumorok gyakoriságára



6. ábra. Dioxin kezelés hatása a Swiss egerekben előforduló májtumorok gyakoriságára

monofunkciós alkilező anyagok, mégis erősen mutagének. A disuccinil DAD-ból csak a metabolizmus hatására vizeletben keletkezik mutagén ágens (6. táblázat).

A bifunkciós alkilező szerek az Ames-teszt adataihoz hasonlóan megnövelték a testvér chromatida kicserélődés számát. A küszöbdózis értékek és

4. táblázat

Mutagén hatás Ames-teszttel

2,4,5-triklórfenoxietanol (TCPE)	negatív
Dioxin	negatív
Proflavin	pozitív (S-9 mix)
V-penicillin	negatív
V-penicillin proflavin sója	pozitív (S-9 mix)
Favistan (Metothylin)	negatív

5. táblázat

Alkilező anyagok	Mutagén hatás Ames-teszttel	Karcinogén hatás állatban
Cyclophosphamid	+	+
BCNU	+	+
CCNU	+	+
Cisplatin	+	+
DTIC	negatív	+
Myleran	+	+
Chlorambucil	nincs adat	+

Karcinogén hatás emberben is bizonyított: Cyclophosphamid
Chlorambucil

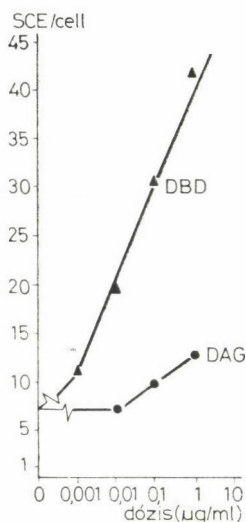
6. táblázat

Mutagén hatás Ames-teszttel

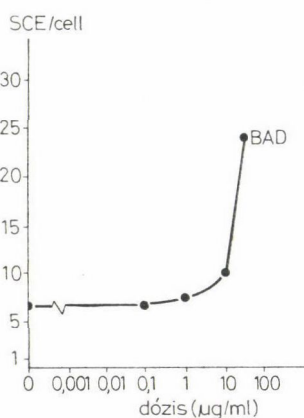
Degranol (1,6-bisz- β -klóretilamino-1,6-dideoxi-D-mannit 2 · HCl)	pozitív
Lycurim/1,4-di-(2-mesiloxy-etilamino)-1,4-dideoxi-m-eritritol dimetilszulfonat)	pozitív
Myelobromol (Dibrómmannit)	pozitív
Mitolactol (Dibrómdulcit)	pozitív
Dianhidrogalaktit (DAG)	pozitív
1-bróm-3,6-anhidrodulcit	pozitív
1,2-epoxi-3,6-anhidrodulcit	pozitív
Diacetil-dianhidrogalaktit	pozitív
Disuccinil-dianhidrogalaktit	negatív (vizelet: +)

dózis-hatás görbék meredeksége a DAD fokozott genotoxicitását mutatja. Ugyancsak pozitív eredményt hoztak ezen tesztrendszerben a monofunkciós, terápiásan hatástalan szerek is (7., 8. ábra).

Az I. sz. Kórbonctani és Kísérletes Rákkutató Intézetben Simon doktor megerősítette, hogy a halak alkalmasak carcinogenesis vizsgálatokra. Sikerült dózistól függően a májban az egyik pesticiddel, továbbá egyik gyógyszergyárunk kísérleti anyagával a hepatomák incidenciáját ezen objektumon megemelnie (7. táblázat).



7. ábra. Dianhydrogalactitol (DAG) és dibromodulcitol (DBD) kezelés hatására kialakuló testvér chromatida kicserélődés (SCE)



8. ábra. Bromanhidrodulcit (BAD) kezelés hatására kialakuló testvér chromatida kicserélődés (SCE)

7. táblázat

*A gyógyszernek szánt vegyületek hatása guppi (Lebistes reticulatus) halak májára**

Vegyület neve, dózisa	Kezelési + megfigyelési idő	Daganat-megelőző állapotok %	Daganatok %
Kezeletlen kontroll	8 hét + 4 hét	0	0
Nitrosodiethyl amine (NDEA) 25 mg/l 50 mg/l	8 hét + 4 hét 8 hét + 4 hét	15—28 12—16	0 6—40
EGYT-2062 0,12 mg/l 0,25 mg/l	8 hét + 4 hét 8 hét + 4 hét	28 52	0 0
EGYT-2541 2,5 mg/l 5 mg/l	8 hét + 4 hét 8 hét + 4 hét	20 25	0 10

* Dr. Simon Károly (SOTE I. sz. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest) anyagából.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Közegészségtani Intézetében Rády és mtsai (1979) carcinogén anyagok screeningje számára gyors in vivo módszert dolgoztak ki. A carcinogén hatására keletkezett tüdő adenomákban az egyes enzimek, mint pl. a hexokináz phospho-fructokináz, piruvát-kináz és tejsav dehydrogenáz aktivitása, valamint az LDH izoenzim spektruma lényegesen különbözik az ép tüdő enzim aktivitásától és a foetális egér tüdejéhez válik hasonlóvá.

A 70-es évek elején sikerült igazolni, hogy a szervezetbe bejutott secunder-aminokból nitrit vagy nitrát bevitellel együtt N-nitroso vegyületek keletkezhetnek. Világszerte széles körű vizsgálatok indultak meg a kérdés és az emberre háruló potenciális veszély tisztázására. Nagyszámú az így átalakuló vegyületek sora. Az Országos Közegészségügyi Intézetben Börzsönyi doktor és mtsai Ames-teszttel igazolták, hogy az egyes gyógyszerekből és pesticidekből, mint pl. prodectinből, hepatotoxikus nitroso piridin carbamát direkt mutagén hatású, ugyanilyen volt a nitroso cimetidin és nitroso tribunil. Állatkísérletekben a nitroso carbendasin, a nitroso dodin és nitroso piperazin carcinogénnek bizonyult (Börzsönyi 1981).

Mindezen tesztek nélkülözhetetlen, de csak tájékoztató jellegű eredményeket adnak az emberre vonatkozó carcinogenitást illetően. Az adatok emberre való extrapolációja az egyik legnehezebb és kevésbé megoldott probléma. Az iniciator és promoter anyagok felismerése és kiszűrése a rák elsődleges praeventióját szolgálják. Végleges eredményt human anyagon tett éppen ezért

8. táblázat

Karcinogén anyagok szűrő módszerei

1. Rövid terminusú tesztek
2. Hosszú terminusú tesztek
3. Epidemiológiai vizsgálatok
4. Esetleírások

9. táblázat

A praeblastomatosi jellegzetességei

1. Sejt atypia
2. Kiegyensúlyozatlan retrodifferentiatio — redifferentiatio
3. Heterogén sejtpopuláció
 - genotípus szerint
 - phenotípus szerint
4. Embrionális markerek megjelenése
5. A sejtek egy része állandóan proliferál
6. Hosszan tartó reversibilis vagy irreverzibilis folyamat

nehezen elérhető megfigyelések — epidemiológiai vizsgálatok szolgáltatják (8. táblázat). Át kell értékelni a foglalkozási rákokról alkotott eddigi elképzeléseinket is. A lyoni Nemzetközi Rák Ügynökség (IARC) symposiuma (*Wainio és mtsai* Helsinki, 1979) igazolta, hogy számuk a vélténél jóval magasabb.

A következőkben a praeblastomatosi jellemzéseivel és egyes példáival foglalkozom.

A praeblastomatosisek a többlépcsős teória szerint a promoter szakban és az azt követő önregulációs szakokban jelentkeznek. Mivel morfológiai, sőt klinikai változásokkal járnak, többnyire felismerhetők; a felismerés lehetősége, az elváltozások karaktere azonban a szervek, sőt szerveken belül szövetek szerint is eléggé különböző. Felismerésük a daganat patogenesisében belül a morfo- és histogenesis megértését teszik lehetővé. Jelen alkalommal mint két leggyakoribb és legjobban vizsgált praeneoplasticus elváltozással, a gyomor- és emlőrák precancerosisaival kívánok foglalkozni.

A praeblastomatosi fogalmának meghatározásakor a daganatos transzformáció incidenciájának mértékét és mindazon újabban és általunk is meghatározott markereket kell számba venni, amelyeknek alapján a daganatos transzformáció lehetőségére, közelségére, a histomorfológiai képen túlmenően következtetni lehet (9. táblázat). Erősen vitatható, hogy a carcinoma in situ, vagy az ún. borderline lesio a választóvonalon innen, vagy túlra sorolható. A magunk részéről ezeket az eseteket is praeneoplasiákhoz soroljuk, mert többségük praeklinikai jellegű ráknak számít. Felismerésük elméleti és gyakorlati szempontból nagyjelentőségű és kórismézésük segítségével a gyógy mód

radikalítása is beszűkíthető. Alapbetegségnek, vagy csak rendkívül fakultatív módon praeneoplasticus állapotnak kell tekinteni azokat az elváltozásokat, amelyek a dysplasia jeleivel még nem rendelkeznek vagy igen alacsony, 1–5%-nyi mértékben emelik meg a daganat incidenciáját annak ellenére, hogy jelenlétükkel igen gyakran számolni kell. A gyomor nagymértékben fakultatív praeneoplasticus elváltozásait Ming beosztása szerint mutatjuk be (10. táblázat) (Ming 1977).

Valamennyi elváltozásban a dysplasia vagy atypia jelenléte az, amely a transzformáció lehetőségére utal. A dysplasia elhelyezkedhet fenti elváltozásokban vagy azoktól függetlenül is a nyálkahártya különböző rétegeiben gócos vagy diffúz formában. Az epitheliális polypok közül a ritkán előforduló adenoma kb. 40%-ban malignizálódik, a krónikus fekély, az atrophias gastritis alapbetegség jellegével bír, a gyomorcsonk 5%-a alakul át daganatos. Súlyossági fokuk szerint a különböző szerzők általánosságban három fokozatot különítenek el, amelyek közül harmadik az in situ carcinoma vagy korai invasiv carcinomának tekinthető (11. táblázat) (Oehlert és mtsai 1975).

Jellegzetes dysplasia forma a gyomormirigyek nyaki regiojának dysplasiája és előfordul a mirigy partialis atypiája is (Szentirmay és Wittman 1976).

10. táblázat

A gyomorrákot megelőző állapotok

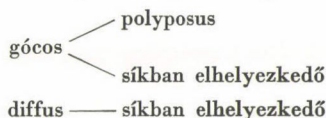
Dysplasia	Hámpolyp (adenoma)
	Chronikus atrophias gastritis
	Chronikus gyomorfekély
	Nyálkahártya hyperplasia és
	Menetrier betegség
	Gastrectomia
	Gastroenterostomia utáni állapot
	Dysplasia

11. táblázat

A gyomor dysplasiák osztályozása

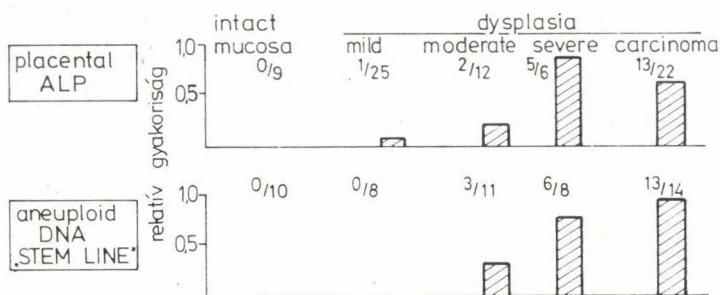
1. Lokalizáció szerint

A nyálkahártya különböző rétegeiben



2. Sejtatypia szerint

enyhe
közepes
súlyos



9. ábra. Gyomor dysplasiákra és carcinomákra a DNS aneuploidia és a placentáris típusú alkalikus foszfatáz kimutathatósága jellemző

A Japánban előforduló magas gyomorrák incidencia és a példásan megszervezett rákszűrés hívta fel a figyelmet a korai gyomorrákok különböző formáira. Bajtai és Figus anyagában is számba vették ezt a daganatféleséget, és megállapították, hogy a II., az ún. superficialis típus, kiemelkedő sima és bemélyülő forma a leggyakoribb (Bajtai és mtsai 1982).

Saját anyagunkban különös figyelemmel voltunk a dysplasiákban a sejtpopuláció heterogenitásának és egyes marker enzimek vizsgálatára. A DNS cytophotometriás vizsgálataink szerint a súlyos dysplasia heterogén sejtpopulációjában az aneuploidia és polyploidia válik kifejezetté (12. táblázat és 9. ábra). Ugyanezen biopsiás anyagokban pedig az alkalikus phosphatase izoenzymei közül a placentáris típusú Regan-féle izoenzim vált kimutathatóvá, amely számos daganat ektopias markere (Sugár és mtsai 1982; Szentirmay és mtsai 1982).

12. táblázat

Gyomorelváltozások heteroploid DNS tartalmú subpopulációi
(24 esetből, 53 vizsgálat)

	Diploid %	Hyperdiploid %	Polyploid %
Ép nyálkahártya Chr. gastritis Intestinalis metaplasia	100	—	—
Enyhe dysplasia	96—98	2—4	—
Közepes dysplasia	90—95	5—10	>1
Súlyos dysplasia	60—80	20—38	1—2
Differenciált rák	50—70	30—46	2—4
Anaplasticus rák	20—30	20—30	40—60

13. táblázat

Emlőrák miatt elhalálozott női lakosság

Év	Esetszám	Össz tumoros eset %-a	100 000 női lakosra számítva
1974	1531	13,2	28,37
1975	1650	14,0	30,40
1976	1655	13,9	30,33
1977	1704	14,4	31,09
1978	1752	14,3	31,85
1979	1802	15,0	32,68

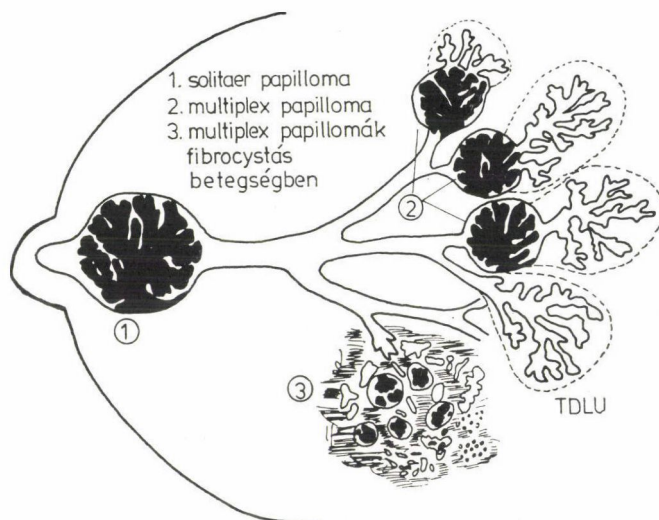
14. táblázat

Az emlőrák kockázatának emelkedése

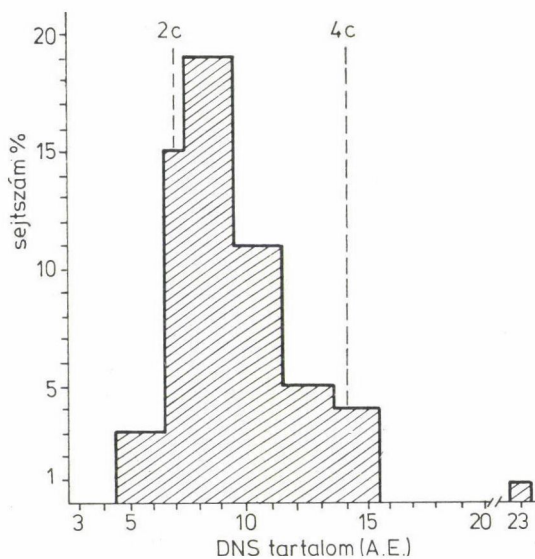
	Kockázat emelkedése	Szerző
Cysticus (fibrocysticus) betegség	1,40 × 2,00 × 4,00 ×	Page és mtsai (1978) Davis és mtsai (1964) Haagenzen (1971)
Ductalis hyperplasia (45 év felett)	2,65 ×	Page és mtsai (1978)
Papillaris apocrin metaplasia (45 év felett)	2,71 ×	Page és mtsai (1978)
Atypusos lobularis hyperplasia	4,00 ×	Page és mtsai (1978)
Lobularis carcinoma in situ	12,00 × 9,00 × 7,20 ×	Andersen (1977) Rosen és mtsai (1978) Haagenzen és mtsai (1978)
Ellenoldali emlőrák	4,80 ×	Rosen és mtsai (1978)

Magyarországon 1979-ben 1802 nő halt meg emlőrákban, amely az összes női tumoros halálozás 15%-a és 100 000 nőlakosra számítva ez a szám 32,68, mely fokozatos emelkedést mutat (13. táblázat). Az Egyesült Államokban a daganatokban elhalálozott nők 20%-a emlőrákban hal meg. A gyomorhoz viszonyítva még kevesebb azon ágensek száma, amelyeknek az emlőrák iniciációjában betöltött jelentőségét ismernénk. A hormonális egyensúly felborulásának, a nemi hormonok szerepének inkább a promotióban tulajdonítanak jelentőséget. Jól ismert, hogy a 60 éven felüli nők 30–40%-ában ki lehet mutatni a fibrocysticus megbetegedéshez társult dyspláziát és 40 év felett az emlő fibrocystás megbetegedése a női populáció 40–50%-ában jelentkezik. Éppen ezért rendkívül fontos, hogy az emlőrák morfogenezisét, patogenezisét mind jobban megértsük, és a gyakori fakultatív jellegű alapterbetegségekből kiválasszuk azon eseteket, amelyeknek kontrollálására és monitorizálására vállalkozhatunk.

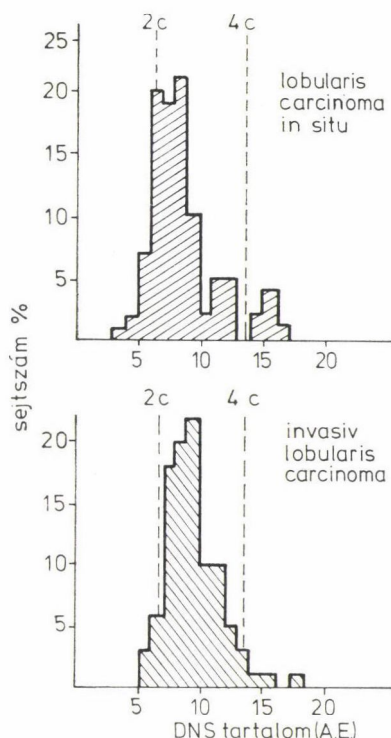
A nemzetközi adatok szerint a fibrocysticus betegségben — beleértve a ductalis hyperplasiát — az emlőrák kockázata 1,4-ről 2-szeresére emelkedett (14. táblázat). Jóval nagyobb az atypusos lobularis hyperplasia, a lobularis carcinoma in situ malignus átalakulásának veszélye. Az intraductalis carci-



10. ábra. Emlő tumorok histogenesisének sémás ábrázolása. Az emlő súlyosfokú dysplasiái és a lobularis carcinoma in situ az ún. tubularis ductalis lobularis egységekben (TDLU) keletkezik



11. ábra. Intraductalis papillomában hyperdiploid DNS tartalmú (2 c-nél magasabb DNS tartalom) sejtpopuláció alakul ki



12. ábra. Lobularis in situ carcinomában és invasiv lobularis carcinomában aneuploid, hyperdiploid DNS tartalmú heterogén sejtpopuláció jelenik meg

nomát, az emlőbimbók Paget kórját olyan elváltozásnak kell tekinteni, amely már radikális terápiát igényel.

Az emlő súlyos fokú dysplasiái az emlő hámszövetének újabban meghatározott egységeiben, az ún. tubularis ductalis lobularis egységeiben keletkeznek (TDLU). Ezekben mutatható ki a lobularis carcinoma in situ, amelyből a lobularis invasiv carcinoma fejlődik (Wellings és Jensen 1973). Lényeges különbség van azonban az egyes ductus papillomák malignizálódási foka között. A nagy tejvezetékek solitaer papillomái, valamint a fibrocystás betegségek részjelenségeként kimutatható intralobularis multiplex papillomák minimális veszélyt jelentenek, szemben a multiplex, makroszkoposan is felismerhető papillomákkal, amelyeknek topográfiája a lobuláris egységek közelében van (10. ábra). Ezek azok, amelyek a patológus és klinikus számára nagy gondot jelentenek, többnyire ún. borderline elváltozásokként jelölnétek és megoldásuk a totális eltávolításon kívül a gondos és rendszeres kontroll.

Az emlő dysplasiáinak carcinoma felé vezető útján éppúgy találunk biológiai markereket, mint a többi praeneoplasticus elváltozásokban. Vizsgálataink szerint a malignusan átalakuló papillomában, a lobularis in situ

carcinomában és invasív lobularis carcinomában aneuploid és hyperdiploid heterogén populáció alakult ki, és ez intő jel a bekövetkező irreverzibilitásra (11., 12. ábra). Az, hogy ilyen esetekben akár a gyomor, akár emlő esetében mi a teendő, az a klinikus döntésén és tapasztalatán múlik.

Összefoglalás

Az initialis szakban bekövetkező mutagén hatás alkalmat nyújt mutagen hatású carcinogenek felismerésére. Így igazoltuk néhány alkylező szer mutagen hatását. A promóció szakában jelentkeznek az atypia felé haladó elváltozások, a praecancerosisok.

Előadásomban a gyomor és emlő praeneoplastikus jellegű állapotait jellemeztem genotípusos és fenotípusos jellegzetességeik alapján.

IRODALOM

- Bajtai A., Figus I. A., Szántó I., Simon L. és Kiss J.: XIV. Magyar Onkológus Kongresszus, Budapest, (1982).
- Börzsönyi, M.: Daganatkeltő N-nitrozovegyületek prekurzorokból. Doktori értekezés (1981).
- Farber, E. és Cameron, R.: Adv. Cancer Res. **31**, 125 (1980).
- Miller, J. A.: Cancer Res. **30**, 559 (1970).
- Ming, Si-Chun: The classification and significance of gastric polyps. The Gastrointestinal Tract: International Academy of Pathology Monograph No 18. Williams and Wilkins Co. Baltimore, USA, p. 149 (1977).
- Oehlert, W., Keller, P., Henke, M. és Strauch, M.: Dtsch. med. Wochr., **100**, 1950 (1975).
- Potter, V. R.: Yale J. Biology and Med. **53**, 367 (1980).
- Rády, P., Arany, I., Boján, F. és Kertai, P.: Canc. Res. Clin. Onc. **95**, 287 (1979).
- Simon, K., Tajti, L. és Lapis, K.: In: N-nitroso-compounds analysis formation and occurrence. (Ed.: Walker, E. A., Castegnaro, M., Gričute, L., Börzsönyi, M.) 717–727 Lyon., (IARC) Scientific Publications No 31 (1980).
- Slaga, T. J., Sivak, A. és Boutwell, R. K.: Mechanism of tumor promotion and cocarcinogenesis. New York Raven Press, 1978.
- Sugár, J., Csuka, O. és Tóth, J.: J. Histochem. Cytochem. **16**, 678 (1968).
- Sugár, J., Szentirmay, Z. és Decker, A.: Acta Histochem. Suppl. XXVI, **5**, 59 (1982).
- Szentirmay, Z., Sugár, J. és Kralovánszky, J.: Cancer Det. Prev. **5**, 185 (1982).
- Szentirmay, Z. és Wittman, I.: Acta Morph. Acad. Sci. Hung. **24**, 317 (1976).
- Tóth, K., Somfai-Relle, S., Sugár, J. és Bence, J.: Nature (London), **278**, 548 (1979).
- Wainio, H., Sorsa, M. és Hemminiki, K. (editors): Occupational cancer and carcinogenesis. (Proceedings of a 1979 conf., in Helsinki.) Washington, McGraw-Hill Intern. Book Co., p. 422 (1979).
- Wellings, F. R. és Jensen, H. M.: J. nat. Cancer Inst. **50**, 1111 (1973).