

ÚJABB ADATOK A RÁKOS BETEGEK VÉRSZÉRUMÁNAK *PARAMECIUM CAUDATUM* EHRB-RE GYAKOROLT HATÁSÁHOZ

GELLÉRT JÓZSEF, PENKOV IVÁN, JÓZSA GÁBOR és KAMARÁS LÁSZLÓ
(Tihany, Biológiai Kutatóintézet és Veszprém, Megyei Kórház Sebészeti Osztály)

Érkezett: 1962. március 15.

Egy előző dolgozatban (GELLÉRT, PENKOV, KAMARÁS, JÓZSA, 1961) közöltük a rákos betegek vérszérumának *Paramecium*okra gyakorolt hatására vonatkozó vizsgálataink eredményeit. Az eredmények igazolták NASTIUKOVA (1944), ROSKIN (1946a és 1946b), valamint HARRISON és mtsai (1948) megállapításait, melyek szerint a rákos vérszérum a *Paramecium*ok szaporodását gátló anyagokat tartalmaz. Vizsgálataink célja az volt, hogy hazai szérumanyagon ellenőrizzük az irodalmi adatokat és emellett keressük a szóbanforgó hatásnak diagnosztikai célokra való elméleti és gyakorlati alkalmazási lehetőségeit. Kimutattuk, hogy a rákos szérum hatását az egészséges szérumával összehasonlítva, a kapott adatokból az irodalomban megadott matematikai képlet szerint kiszámított Relatív Vitális Index (RVI) alapján indikálni lehet a rákos folyamatot.

A fenti szempontok és célkitűzések szerint végzett további vizsgálatok is megerősítették a rákos szérumnak *Paramecium*okra gyakorolt gátló hatását és a diagnosztikai célokra történő felhasználásához nyújtottak újabb adatokat. Az újabban végzett vizsgálatok eredményeiről kívánunk az alábbiakban beszámolni.

A már közölt cikkben leírt vizsgálati metodikától csak annyiban térünk el, hogy a tesztelést nem laboratóriumi hőmérsékleten, hanem 27 °C-on termosztátban végeztük, ugyancsak nedves kamrában. Ezzel óhajtottuk kizárni a hőmérsékleti ingadozások esetleges zavaró hatását.

Eredmények és értékelésük

Eredményeinket négy csoportra osztva ismertetjük. Az első csoportba a műtét előtti, a másodikban a műtét utáni szérumra vonatkozó vizsgálatainkat foglaltuk össze, a harmadikban az ugyanazon betegnél műtét előtt és után is elvégzett teszteléseket, a negyedikben pedig néhány vegyes esetet tüntettünk fel. A könnyebb áttekinthetőség kedvéért az adatokat az alábbi táblázatokban adjuk meg.

A feltüntetett esetek egyeznek az előző évi vizsgálatok eredményeivel, vagyis a ténylegesen rákos betegek széruma műtét előtt a magas negatív index értékükkel jelzik a rák jelenlétét. Kivételt képez N. F. esete, kinél a —11-es index NASTIUKOVA értékelése szerint nem vall rákra, holott kifejezett emlő carcinomával állottunk szemben. Magyarázata minden valószínűség szerint abban rejlik, hogy a beteg műtét előtt hosszabb ideig sugárkezelés alatt állott.

A táblázatban felsorolt eseteket ismét három csoportra osztottuk. Az első négy eset olyan tesztelések eredményeit ismerteti, akiknél a rákos dagana-
tot eltávolították, így a műtét utáni RVI érték már nem utal többé rákra. A
következő nyolc esetben olyan műtét utáni betegek széruma került tesztelésre,

Műtét előtti tesztelések

Eset	Kórházi diagnózis	RVI
T. L.	cholecysta cc	-85
J. S.	gyomor cc	-75
F. K.	végbél cc	-30
N. F.	emlő cc	-11

Műtét utáni tesztelések

Eset	Kórházi diagnózis	RVI
Zs. G.	gyomor cc	+30
T. L.	emlő cc	+0
T. S.	emlő cc	+54
F. J.	emlő cc	+25
T. G.	peritoneum cc, inoper.	+23
B. S.	emlő cc, áttét	-77
Sz. N.	gyomor cc, áttét	-100
L. J.	gyomor cc, inoper.	-29
E. J.	gyomor cc, áttét	-63
H. A.	gyomor cc, inoper.	-63
K. M.	végbél cc, inoper.	-19
	ugyanaz később	-62
V. J.	hasnyálmirigy cc, inoper.	-27
Cs. T.	emlő cc	-32
K. J.	emlő cc	-52

akiknél a műtét áttételeket tárt fel, vagy az elvégzett diagnosztikai műtét az inoperabilitást állapította meg. A nyolc esetből 7 betegnél a RVI érték továbbra is jelzi a rákos folyamatot, tehát a műtét beavatkozás, azaz a tumor eltávolítása ellenére a rák jelenléte továbbra is fent áll. Ezt viszont igazolja is a műtét alkalmával megállapított inoperabilitás vagy áttétek jelenléte. Kivételt képez T. G. beteg esete, akinél ugyanis a megállapított inoperabilitás ellenére a műtét utáni tesztelés során kapott +23-as index érték a folyamat fentállása mellett sem utal rák jelenlétére. Ennek a jelenségnek magyarázatát ez idő szerint még nem tudjuk megadni. A harmadik csoportban Cs. T. és K. J. ténylegesen emlőrákosok esetében az elvégzett radikális műtét ellenére -32, illetve -52-es, azaz kifejezetten rákra utaló index értéket kaptunk. E két utóbbi emlőrákos esetében a rákos emlő teljes eltávolítása mellett a hónalj nyirokcsomók kiirtására is sor került. Kérdés azonban, hogy ez milyen mértékben történt meg. Ha

nem volt teljes, akkor a magas negatív értékek magyarázhatók. Minden esetre a fenti két betegen elvégzendő utóvizsgálatok fogják majd megadni a kellő magyarázatot.

Műtét előtti és utáni tesztelesek

Eset	Kórházi diagnózis	RVI	
		m. előtt	m. után
S. J.	gyomor cc	-42	-75
H. F.	végbél cc	-33	-25
	ugyanaz később		-75
V. M.	epehólyag cc	-100	-30
P. K.	sygmabél cc	-62	-39

Bár mindössze négy esetről számolhatunk be, az eredmények azonban így is mutatkoznak és egyeznek az előző évekkel. Ezek alapján ezt a kérdést további behatóbb vizsgálatok tárgyává kell tennünk. S. J. betegnél a műtét metasztázisokat tárt fel, ennek megfelelően a teszteleési index értékek továbbra is jelzik a rákos folyamatot, méghozzá a műtét előttinél magasabb negatív értékszámokkal. H. F. esetében már a műtét előtt is jelezve volt a áttét. A műtét utáni 8-ik napon elvégzett tesztelés a műtét előttinél alacsonyabb index értéket eredményezett, ami azonban a hat hét múlva megismételt ellenőrző tesztelés alkalmával a műtét előttinél magasabb értékre ugrott. V. M. betegnél a műtét utáni tesztelés index értéke a műtét előttivel szemben jóval alacsonyabb, de még mindig a rákra utaló érték területén mozog, annak ellenére, hogy a műtéti beavatkozás nem tárt fel áttétet. Az ellenőrző vizsgálatok fogják majd ez esetben is eldönteni, hogy fent áll-e továbbra is a rák jelenléte vagy sem.

P. K. esetében az elvégzett műtét ellenére az index érték továbbra is a rák jelenlétére utal. Nevezett a műtét után két hónappal jelenleg is kezelés alatt áll és minden jel arra mutat, hogy a rákos folyamat valóban fent áll még, mint ahogyan azt a tesztelés is jelzi.

A negyedik csoportba sorolt vegyes eseteknek táblázat formában történő feltüntetésétől eltekintünk, csak adatszerűen közöljük.

A feltételeesen gyomorráknak diagnosztizált S. J. esetében az elvégzett műtét gyomorfekélyt állapított meg, ennek ellenére kifejezetten rákra utaló index értéket kaptunk (-50). Az utóvizsgálatok fogják ezt a kérdést is megnyugtatóan eldönteni. Az emlőrákosnak diagnosztizált R. K. beteg esetében a kór a műtét alkalmával elgennyedt haematomának bizonyult, így a teszteléssel kapott érték sem utalt rákra (+17).

A fentiekben csak néhány esetet ismertettünk. Az előző évi tesztelesekhez hasonlóan a mostaniak is arra mutatnak, hogy a *Parameciumok* szaporodását gátló faktorok a rákosok vérszérumában valóban jelen vannak. Nem vitás azonban, hogy a szóbanforgó hatásnak diagnosztikai célokból történő értékeléséhez az elvégzett tesztelesek számbelileg nem elegendők. Csak igen nagyszámú és kórházilag jól ellenőrzött beteganyagon végzett szérumvizsgálatok adhatnak statisztikailag is megbízhatóan értékelhető eredményeket. A szerodiagnosztikai módszerektől természetesen a legnagyobb megbízhatóságot követelhetjük. Amíg azonban ezt a fokot eléri a tudomány, addig — STOWELL (1952, 1958) szavaival élve — meg kell elégednünk azzal, hogy a tesztelesek-

kel szemben támasztható megbízhatósági határértékeket a következőkben szabjuk meg: 5% hamis pozitív és 10% hamis negatív eredmény. Ismertetett teszteléseink eredményei a megadott megbízhatósági határértékeken belül vannak, bár ismétlem, a kisszámú tesztelésre való tekintettel a megbízhatóság szempontjából még sem értékelhetők. A kapott hamisnak látszó eredmények százalékos értéke változik majd az elvégzendő ellenőrző vizsgálatok során. Erről azonban ez idő szerint beszámolni nem áll módunkban, mivel egészen friss esetekről van szó, így az ellenőrző vizsgálatok eredményei még nem ismeretesek.

Mindenesetre vizsgálataink arról tanúskodnak, hogy olyan kérdés-komplexummal állunk szemben, melyet szükséges és érdemes behatóbb vizsgálatok tárgyává tenni.

A vizsgálatainkból levont és a további vizsgálatoknak irányt szabó következtetéseinket elméleti és gyakorlati szempontok szerint vontuk le.

Jelen időkig számos tesztelési módszert kísérleteztek ki és próbáltak ki a gyakorlatban, sajnos egyik sem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. STOWELL (1952, 1958) szerint ennek oka abban keresendő, hogy a ráksejtek sajátosságait többnyire csak biológiai aktivitásukkal határozzák meg és nem annyira morfológiai, fizikai és főleg biokémiai tulajdonságaik alapján. Ebből adódóan a további kutatások során nekünk is elsősorban a biokémiai sajátosságokat kell előtérbe hoznunk. Meg kell határoznunk a gátló hatást kifejtő anyag, vagy anyagok kémiai természetét, figyelembe véve azt a körülményt, hogy ez idő szerint a malignitásnak biokémiai jelei — legalábbis a kritikát kiálló specifikus biokémiai jelei — nincsenek. Az elmúlt években YAMAGUCHI és mts-ai különböző gyomordaganatok toxikus hatását vizsgálták *Paramecium*okon. Az eredmények igen eltérők voltak, hiszen egyes esetekben telítetlen zsírsavaknak, más esetekben pedig szénhidrát termékeknek tulajdonították a toxikus hatást (1957, 1959). Az igen eltérő eredmények teszik szükségessé a kérdés biokémiai oldalról való megközelítését, amit egybe óhajtunk kötni a *Paramecium*okra gyakorolt élettani hatások vizsgálatával.

Gyakorlati vonatkozásaiban az élettani és biokémiai vizsgálatok eredményeire támaszkodva a tesztelési módszer tökéletesítését kell előtérbe hoznunk. Az eddigi vizsgálataink alapján a tesztelés megbízhatóságának emelése érdekében az összehasonlításra használt egészséges kontrol kérdést kell megoldanunk. Felmerült ugyanis az a kérdés, hogy a teszteléseknél alkalmazott egészséges szérumot szolgáltató egyének a rák szempontjából mennyire voltak valóban egészségesek, nem rejtettek-e magukban egy még panaszmentes rákos folyamatot, ami viszont befolyásolhatta, ha csak nem veszélyeztette az eredmények megbízhatóságát. STOWELL (1958) a rák-szerodiagnosztikai módszerekkel szembeni követelményként jelöli meg azt, hogy az ismeretlen és a kontrol szérum azonos korú és nemű és lehetőleg azonos étrenden élő egyénektől erdjen és a vért azonos napszakban kell levenni. Ez a követelmény természetesen súlyos feladatokat von maga után, melyeket eddigi vizsgálataink során nem vehettünk figyelembe. A kontrol kérdését a továbbiakban úgy óhajtjuk megoldani, hogy egyrészt fiatal egyének szérumát használjuk erre a célra, másrészt legalább kettős kontrol szérumot alkalmazunk.

Felmerült az a kérdés is, hogy más betegségekben szenvedők vérszéruma okoz-e hasonló, a *Paramecium*ok szaporodási folyamatában megnyilatkozó hatást. A schizophréniások szérumával kapcsolatban ezt a kérdést már tisztáztuk (HUSZÁK, VARGHA, GELLÉRT 1958 és VARGHA, GELLÉRT, HUSZÁK

1955). A folyamatban levő vizsgálatainkban ezt a kérdést is szem előtt tartjuk. Éppen ezért a Szekszárdi Megyei Kórház Központi Laboratóriumával kollaborációban a biológiai teszteléssel párhuzamosan polarográfiás és immunelektroforézises meghatározásokat is végzünk. A három módszernek egyugyanazon szérumra való alkalmazásával óhajtjuk lehetővé tenni a más betegségek által okozott esetleges zavaró körülmények szelektálását és ezzel a megbízhatóság követelményeit megközelíteni. Az eredmények azonban még ez esetben is a fizikális és laboratóriumi vizsgálatok kiegészítő komponensei lehetnek.

A fentiekben ismertettük a rákos vérszérumnak *Paramecium*okra gyakorolt hatására vonatkozó újabb vizsgálataink eredményeit, melyek az előző évekhez hasonlóan bizonyították, hogy a szóbanforgó gátló hatás valóban fent áll. A vizsgálatokból levont következtetések alapján vázoltuk a vizsgálatok továbbfolytatásának elméleti és gyakorlati irányvonalát.

IRODALOM

- GELLÉRT J., PENKOV I., KAMARÁS L., JÓZSA G. (1961): Rákos betegek vérszérumának hatása *Paramecium* caudatum Ehrb-re. — *Annal. Biol. Tihany*, **23**, 3—10.
- HARRISON, J. A., SANO, M. E., FOWLER, E. H., SHELLHAMER, R. H., BOCHER, C. A. (1948): Toxicity for paramecia of sera from cancerous and noncancerous persons. — *Federation Proc.* **7**, 306.
- HUSZÁK I., VARGHA M., GELLÉRT J. (1958): Die Wirkung des Blutes, Liquors und Urins Schizophrener auf Protozoen. — *Wiener Zeitschr. f. Nervenheilkd. u. d. Grenzgebiete*, **14**, 356—362.
- NASTIUKOVA, O. K. (1944): Malignant growth in man as diagnosed by blood serum toxicity for *Paramecia*. — *Compt. rend. Acad. d. sc. URSS*, **43**, 360—364.
- OH-UTI, K., HASEGAWA, G., YAMAGUCHI, I., and ABE, H. (1957): Toxic substances in cancer. II. Effects on the movement of *Paramecium* of the extract of gastric carcinoma tissue. — *Tohoku Journ. Exper. Med.*, **67**, 87—89.
- ROSKIN, G. (1946a): Cytotoxic factor in blood of cancer patients. — *Am. Rev. Soviet. Med.*, **4**, 115—117.
- ROSKIN, G. (1946b): The toxicity of blood in cancer; serodiagnosis of malignant tumors. — *Am. Rev. Soviet. Med.*, **4**, 118—127.
- STOWELL, R. E. (1952): Serodiagnostic procedures for cancer. — *The American Surgeon*, **18**, 236—239.
- STOWELL, R. E. (1958): A summary of the present status of cancer tests. — *Acta Union Internat. Contre le Cancer*, **14**, 737—744.
- VARGHA M., GELLÉRT J., HUSZÁK I. (1955): Schizophreniások vérének, liquorának, vizeletének hatása az egysejtűekre. — *Fájdalom. Az Ideggyógy. Szemle 1955. évi melléklete*, 286—87.
- YAMAGUCHI, M. (1959): Toxic Substances in Cancer. VIII. Effect of the Aqueous Extract of Gastric Carcinoma Tissue on the Growth of *Paramecium*. — *Tohoku Journ. Exper. Med.*, **69**, 319—336.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ КРОВЯНОЙ СЫВОРОТКИ БОЛЬНЫХ РАКОМ
НА *PARAMECIUM CAUDATUM* EHRB

Й. Геллерт, И. Пенков, Г. Йозса, Л. Камараш

(Биологически научно-исследовательский институт, Тихань и Хирургическое отделение
Комитатской больницы, Веспрем)

Резюме

Исследования прошлого года дополнены новыми положительными данными. До-операционные пробы неизменно свидетельствовали о присутствии рака. При послеоперационных сывороточных пробах оказалось, что раковый процесс прекратился у больных без метастаза, но продолжался у неоперабельных больных или больных с метастазом. Лишь в трех случаях были получены нами другие данные. Эти «ошибочные» результаты будут объясняться дальнейшими исследованиями. Пробы, исполненные у того же самого больного до и после операции, показали совпадающие с вышесказанным результаты. Имелось единственное исключение: у больного без метастазом пробы и после операции показали присутствие рака. Этот случай будет выяснен дальнейшими контрольными исследованиями. По данным исследований, вещества, подавляющие размножение парамеций, действительно присутствуют в кровяной сыворотке больных раком. Дальнейшие задачи: химическое определение характера действующего вещества, биологическое исследование влияния на *Paramecia* и улучшение метода проб.

NEUERE DATEN ZUR WIRKUNG DES BLUTSERUMS KREBSKRANKER AUF
PARAMECIUM CAUDATUM EHRB.

Gellért, J.—Penkov, I.—Józsa, G.—Kamarás, L.

(Biologisches Forschungs Institut zu Tihany und Chirurgische Abteilung des Comitats-
Spitals zu Veszprém)

Zusammenfassung

Unsere vorjährigen Untersuchungen bezüglich der Wirkung des Blutserums von Krebskranken auf *Paramecium* wurden durch neuere positive Daten ergänzt. Die vor der Operation mit dem Serum durchgeführten Tests erwiesen in jedem Falle die Gegenwart von Krebs. Im Falle der nach der Operation vorgenommenen Tests des Serums erwies sich bei jenen Kranken, bei denen keine Metastase vorhanden war, ein Aufhören des Krebsprozesses. Bei jenen Kranken dagegen, bei welchen eine Metastase vorhanden war oder welche sich inoperabel zeigten, kündigte der Test auch weiterhin die Gegenwart von Krebs an. Wir erhielten insgesamt bloss in drei Fällen ein entgegengesetztes Resultat. Bei diesen letzteren werden die nachträglich vorzunehmenden Kontrolluntersuchungen eine Erklärung des „fehlerhaften“ Resultates ergeben. Die bei demselben Patienten vor und nach der Operation vorgenommenen Untersuchungen ergaben das gleiche Resultat. Es kam bloss ein einziger Fall vor, bei welchem zwar keine Metastase vorhanden war, der Test jedoch auch weiterhin ein Vorhandensein von Krebs anzeigte. Auch dieser Fall wird später vorzunehmende Kontroll-Untersuchungen geklärt werden müssen. Nach den Untersuchungsergebnissen sind im Serum der Krebskranken eine Vermehrung der *Paramecien* hindernde Stoffe tatsächlich vorhanden. Als weitere Aufgaben erübrigen sich eine chemische Bestimmung der Eigenschaft des Wirkungsstoffes, ferner eine physiologische Untersuchung der auf die *Paramecien* geübten Wirkung. Auch muss noch die Test-Methode hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit vervollkommen werden.