

Funkcionális rákdiagnosztika

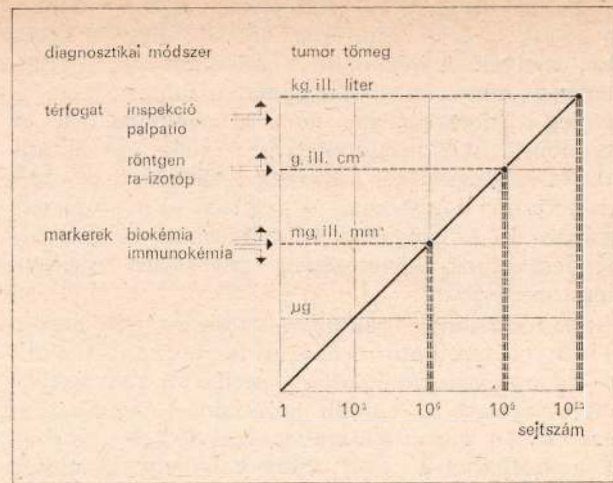
Petrányi Gyula dr.

Az Orvosi Hetilap indulásának 125. évfordulójára
 a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Az egyes rákfélések óriási különbségei ellenére a malignus neoplasia orvosilag egységes kör csoport, mert áttételeinek burjánzó tömegével öl. Az érrendszeri betegségek után az idő előtti halálozásnak második fő oka. Érdekes, hogy nemcsak a rák, hanem a carcinophobia, a félelem a gyógyíthatatlan, hosszan tartó kínoktól is súlyos kórkép. Pedig elvileg a rák a mai eszközeinkkel is meg lenne gyógyítható. Szerencsés véletleneket és egyes kivételeket leszámítva a diagnózis erről lekések. Diagnosztikánk ma „daganat” észlelésén és szövettani azonosításán alapszik. Az onkológia elnevezés is ezt a diagnosztikai szemléletet sugallja (ogkosz gör. = tömeg, terjedelem; oncoma lat. = daganat). Egy kb. 1 cm³-es daganatban már milliárd ráksejt van, mégis eléggé kicsi annak valószínűsége, hogy ez a terjedelem észlelhető legyen „szerencsés körülmények” nélkül, főleg, ha nem tudjuk, hogy hol keressük és hogy egyáltalán keressük-e. Módszereinkkel mégis a tömeget kell megkeresnünk, mert ahhoz, hogy a daganatot sebészileg eltávolíthassuk, besugárással tönkretessük, előbb meg kell találnunk. A jövő a gyógyszereké, abban a reményben, hogy a meggyógyító szerek bevéve, beadva majd megkeresik a daganatot. Erre azonban még várni kell. Egyelőre gyakorlatilag még az egészen felületi, meglátható, kitapintható rákok korai felismerése se sikerül mindig, a tumor teljes eltávolításával még meggyógyítható állapotban, mert panasz hiányában a beteg nem fordul orvoshoz. Érthető, hogy belső szervben mélyen, ismeretlen időben és helyen kezdődő mm-es daganat korai felismerése a tömege alapján egyelőre lehetetlen (ábra).

Szerencse, ha a körülmények korán felhívják a figyelmet egy „kis” daganatra azáltal, hogy az vagy „rossz” helyen nő, mert invazivitásával, környezetének nyomásával hamar fájdalmat, ill. feltűnő működészavart okoz, vagy pedig valamilyen „paraonkológiai”, „paraneoplasticus” módon ad életjelt magáról. Az aránylag differenciált sejtek tumoros is folytatni igyekeznek hivatásukat, de a szaporodási gátlás alóli kiszabadulásnak autonóm hiperfunkció lesz a következménye.

Ha a tumor kevésbé differenciált, akkor a cél-funkciója kvalitatíve primitívebb, a kész termékek



Mélyben fekvő tumor kimutathatóságának módszerei a térfogat függvényében. A funkcionális diagnosztika a markerek segítségével több nagyságrenddel teszi érzékenyebbé és korábbivá a mélyben fekvő tumor kimutatását. **Felületi rákok** diagnosztikájában a rtg/ra-izotóp szerepe jelentéktelen, az inspekcio (+ endoszkópia), palpacio, célzott biopszia és cytológia segítségével a diagnózis egészen a precancerosisig finomítható.

mellett vagy helyett részben vagy teljesen prekursorok kerülnek ki belőle. Ilyen pl. a plasmocytoma sejtek által a számukkal arányosan termelt nagy myeloma (M) globulin szerum szint mellett egy sejt, az antitest rövid láncának megfelelő és vizelettel is kiválasztódó Bence—Jones-protein, a biokémiai tumordiagnosztika első felfedezettje. Minél fiatalabb érési stádiumú sejtől indul ki a tumor, annál kevésbé jellemzik a növekedését a kiért alapszövet kész termékei és sejtjei egyre inkább az embrionális-fötális korszakokra hasonlítanak.

Az endokrin sejtek áttéteket nem, vagy nagyon későn képző neoplaziai a neuroendokrin homeosztázis alól kiszabadulva folytatják az eredeti működésüket, aminek a sejt típusra jellemző autonóm hiperszekréció és erre jellegzetes endokrin tünetcsoport a következménye. Noha ebből (akromegália, Cushing-szindróma, osteitis fibrosa cystica stb.) a kiindulási hely is többé-kevésbé nyilvánvaló, további gondot okozhat pl. pici insuloma, gastrinoma megkeresése, vagy pl. kis mellékvesetumor, reninoma oldaliságának megállapítása. Mégis nagy eredmény, hogy érzékeny hormon, trophormon rilizing-hormon meghatározással a korai diagnózis biokémiailag — esetleg „terime” jelek nélkül is — pontosá tehető.

Lassanként egyre szaporodtak a megfigyelések, hogy jellegzetes hiperfunkciós endokrin szindrómákat nem endokrin tumorok is okozhatnak ekto-piás hormonképzés által (62). Ezzel megindult egy kutatási irányzat, melyet elsősorban a biokémia legnagyobb érzékenységgű és specificitású módszerei, az immunoesszék tettek lehetővé. Azt keressük, hogy „a” rák milyen anyagokat ürít, amelyek még a „terime” és a „paraneoplasticus” klinikai tüneteket jóval megelőzően a vérből, a vizeletből kimutatva a rákos megbetegedésre utalnak és ezzel a helyének korai, „preklinikai” megkeresésére serkentenek.

A cél olyan biokémiai jelek, „márker” tulajdonságok és ezek kimutatási módszereinek a keresése, melyek *kritériumai* a következők: 1. érzékenység: minél korábban jelezze a tumort, még lehetőleg a metasztázisok előtt, 2. specificitás: kevés pseudopozitív és pseudonegatív reakció, és ezek adjuváns módszerekkel legyenek kizárhatóak, 3. utaljon a tumor nagyságára, 4. segítsen a) a prognosztikában, b) a gyógyítás irányításában és c) eredményességének követésében (remisszió, recidiva monitorozásában).

A funkcionális rákdiagnosztika ma már három fő irányba sorolható: I. *Szöveti tesztek*: a már makro- és mikromorfológiailag specifikált rák sejtjeinek vizsgálata a legjobb kezelésmód megállapítására. II. *In vitro módszerek*, melyekkel a vérből, ill. a vizeletből a „rák”, vagy valamely rákféleség növekedésének megindulása a szervezetben kellő valószínűséggel kimutatható vagy kizárható. III. *In vivo* bejuttatható olyan anyagok keresése, melyek a tumorsejtek biokémiai, immunokémiai márkereihez specifikusan kötődve nyomjelzettségükkel kívülről egyszerűen kimutathatók úgy, hogy egyszerre korai lokalizációs és kiterjedési diagnózist is kaphassunk.

Jelenlegi lehetőségeink ezekre a következők:

I.

A már megtalált rákféleség fénymikroszkópos diagnózisából tapasztalatilag bizonyos mértékig következtetni tudunk a malignitás fokára, a terápiás (sugár, ill. gyógyszer) érzékenységre, prognózisra. Az elektronmikroszkópia általában alig mond többet. A biokémiától azonban több remélhető.

A hormon-dependens rákok közül ígéretes az *emlőrák sejtjeiben a steroid receptorok* (3, 29, 33, 38, 51, 64) vizsgálata. Ezek citoplazmatikus proteinek, melyek a szexuál-steroidok által aktiválva bevándorolnak a sejtmagba és specifikus fehérjeszintézist indukálnak. A mammacarcinómák kb. 60–70%-ában lehet ösztrogen receptorokat kimutatni és ezek kb. felében lehet szex-hormon vagy ennek megfelelő gyógyszerkezeléssel jó átmeneti remissziót elérni, bár elérhető ez a receptor-negatívok kb. 10%-ában is. Ez nagy találati hiba és ezért jelenleg még jobban jár egyénileg a beteg, ha a hatás empirikusan várható bekövetkezéséig minden beteg kezelünk, de hatástalanul nem erőltetjük tovább a kellemetlen mellékhatások, nagy költség miatt. A progeszteron-receptorokat is vizsgálva a találati valószínűség valamit javul, de sokat kell még kutatni, amíg a jóslási eredmény megközelíti a 100%-ot. Más hormonok egyidejű befolyásolása is jelentős lehet. A „második messzendezs rendszer” kutatása is eredményeket ígér (13, 20). A cAMP-függő két (I. és II.) protein-kináz aktivitása eltérő az emlőmirigy normális és rákos sejtjei közt. A II. izoenzim a rákos sejtben csökkent. Ez ha igaz, azért érdekes, mert erős mitózis inhibitor, tehát hiánya gátlástalan proliferáció jelzője és márkereként talán azt is jelzi, hogy korai metasztázisok várhatóak. Talán a precancerózis és korai műtét prognózisának a megítélését is segítheti, ha a további kutatás az eddigi eredményeket megerősíti. Még lehet még

említeni az emlőrákkal kapcsolatban a tej—fehérje márkereket és a tumor asszociált, ill. tumor specifikus antigéneket (TAA, TSA); gyakorlati értékük még kérdéses.

Számos kutatás eredményeként mondhatjuk, hogy a legtöbb tumorféleség (prostata, ovarium, testis, thyreoida, tüdő, gastro-intestinalis tractus, pancreas, stb.) sejtjeiben kimutathatók bizonyos márkerek. A lymphomák, leukaemiák sejtjei jól vizsgálhatóak márkereikkel származásra és osztályozás céljából (B-, T-, O-sejt, a B-sejt aszerint, hogy milyen Ig-termelő stb.). Mindezek gyakorlati hasznának felmérése folyamatban van.

Hisztokémiai membrán és citoszol kutatás a hisztológusok, citokémikusok feladata és az ő feladatuk az is, hogy a beteget tovább kezelő-gondozó orvost tájékoztassák mindarról, ami a szöveti képből az egyszerű morfológián kívül a gyógyítás és prognózis számára biokémiai kielemezhető.

II.

Az *általános biokémiai rákdiagnózis*, hogy egyszerű vér-, vizeletvizsgálattal meg lehessen állapítani, vagy kizárni rák jelenlétét a szervezetben, régi vágyalom. Állítólag több száz éve leírta valaki, hogy a rákos betegből vért szivott pióca hamar megdöglik. Századunk elejétől nagy számban, folyamatosan, sokan közöltek kitűnőnek vélt módszereket. E próbákkal — függetlenül attól, hogy maga a vizsgáló módszer biofizikai, optikai, kémiai stb. — általában a szérum valamely megváltozott biokémiai tulajdonságából lehetett volna következtetni a rákra, de értékük — többségüket magam is megvizsgáltam — nem érte el a máig is jól használható egyszerű vérszűnyedést, ennek jól ismert differenciáldiagnosztikai határait.

A századunk első felében némi elismertséget még is kapott módszerek jó összefoglalóját közölte *Elpiner* 1952-ben (19). Ezek a téves elképzeléseken, véletlen megfigyeléseken alapuló laboratóriumi próbálkozások általában a következő típusúak voltak: - 1. A szérum fehérjék koagulációs, precipitációs, polarográfiás, oxidoredukciós tulajdonságai. 2. A szérum biológiai tulajdonságai: *Freund* és *Kaminer* (1910) carcinolízis reakciója, stb. 3. Érdekességként említhető a „mitogenetikussugárzás” gátlása.

Az újabb és ígéretesebb próbák értékeléséhez nagyon röviden át kell tekintenünk, hogyan árulhatja el magát egy kis tumor a vérbe választott anyagával. Erre három fő mód van. 1. *Szekeráció*, amire a paraneopláziás endokrin szindrómák, ill. ezek mögötti ektópiás hormonképzések hívták föl a figyelmet. Különösen annak a felismerése vitte előbbre ezt a diagnosztikus irányt, hogy a ráksejt által szecernált hormon- vagy egyéb anyag, enzim, prekursor, stb. gyakran *nem bioaktív* (tünetet nem okoz), de *immunoaktív* (= antigenitásával kimutatható). 2. *Felületi vedlés* (shedding). A sejtmembránokról különböző funkciójú molekulák (proteinek, lipoproteinek, glykoproteinek, glycosaminoglycanok), molekulacsoportok, sőt struktúrák (pl. receptorok) szakadnak le és kerülnek a nyirokba, vérbe; köztük a ráksejtekre minőségileg és mennyiségileg jellemzők is. 3. *A rákossá vált sejt anyagcseréje* a korlátlan burjánzást jellemzően valami-

ben különbözik a kiértétől. A malignus neoplasia jellegzetes hjsztomorfológiai struktúrájával egységben jelegzetes biokémiai metabolikus funkciónak kell állnia. Az előbbi nagyrészt ismerjük, az utóbbit még meg kell keresni. Ez a metabolitkutatás elvben mindenféle rákra, magára a malignus neoplasziára vonatkoznak.

Bármelyik árulkodó (szekréció, shedding, anyagcseretermék) marker csoportot is nézzük, a helyzet elvileg nem reménytelen, hiszen egy kb. 1 cm^3 -es ráksejt tömeg kb. 5×10^8 – 10^9 sejtjénél kisebb fiziológiás sejtpopulációkat ismerünk, melynek működése a vérből diagnosztizálható. A törekvés minél kisebb ráksejt tömegnek a jelzése lenne, ami után meg kell keresni a helyét, mint gombostűt a szalmakazalban, hogy egészében kivehessük.

Még jobb lenne, ha azt is tudnánk diagnosztizálni, hogy a szervezet egyáltalán megengedi-e (valamely hibájából kifolyólag), vagy kizárja-e „a”, vagy a sok közül „egy bizonyos” rák keletkezését. Ezt „permisszív” és „exkluzív” diagnózisnak lehetne nevezni. A rákról a tudásunk annyira hiányos, hogy a „lehetséges”, ill. „kizárt” konstellációkra egyénileg sem tudunk még adatokat szerezni.

Példának említem, hogy az immunitás mérhető csökkenése megengedi fertőző betegségek keletkezését, jó immunitás viszont kivédi. A rákra vonatkozóan is van olyan elképzelés, hogy az immunológiai őrködés (surveillance) hibája engedi meg ráksejtek szaporodásának indulását és azért van az idős kor felé egyre több rák, mert az immunrendszer őrködése gyöngül. Ez inkább fordítva igaz, kiterjedt rák rontja a beteg immunitását. Immunodiagnosztikai permisszív rákpróba nincs, bár érdekes, hogy a súlyos immunodefektusoknak, immunosuppresszióval kezelt allotranszplantáltaknak nagyobb a tumor frekvenciája. A kapcsolat azonban nagyon bonyolult. Az is elég régi megfigyelés, hogy ahol egy szövet káros behatások miatt sejtszaporodásra, regenerációra kényszerül, ott nagyobb a rákos átalakulásnak a lehetősége. Lehet, hogy ezt is az immunitás valamilyen különleges, de még ismeretlen hibája okozza. Ismerünk tényezőket, melyekkel a rák előfordulása ritkább vagy gyakoribb. Ilyenek lehetnek genetikai adottságok (pl. vércsoport és histokompatibilitási tulajdonságok); elképzelhetők „carcinoma gének”, ill. olyan kromoszóma-adottságok, melyek sejt differenciációt irányítanak (30): erre utalnak újabb megfigyelések finomodó hisztokémiai technikával. Ismertek egyes familiáris rákok (pl. retinoblastoma, Wilm's-tumor). Azt is tudjuk, hogy akin rák előfordult, nagyobb a valószínűsége újabb egy-két-többféle rákra.

A biokémiai előrejelzések kutatása is folyik. Régóta tudjuk, hogy a nyombélfekélyes betegnek ritkán van gyomorrákja. Állítólag (40) bizonyos gyomorrák típus kétszer gyakrabban fordul elő olyan férfiakon, akiknek szerum-pepszinogen I. szintje alacsony volt. A colon carcinomába átmenő familiáris polipózisban szenvedők sokkal több koloszterint ürítenek a székletükkel és a fekális koloszterin nondegragációja általában (32) a vastagbélrák hajlamossító tényezője lehet. Bizonyos nyomelem konstelláció, alacsonyabb szerum A-vitamin

szint (65), retinoidhiány a táplálékban esetleg fokozhatja az előfordulást. Mindezek arra utalnak, hogy a permisszív-exkluzív biokémiai diagnosztika kutatása nem reménytelen, bár még alig jutott el a tapogatózásig.

Az in vitro preklinikai biokémiai rákdiagnosztika kutatásnak a célja az, hogy — módszereivel kiegészítve a jelenleg — nálunk is, másutt is — ajánlott időszakos szűrővizsgálatokat (1, 8, 17, 58), a mai kellemetlen, hosszadalmas, költséges tumor-tömeg megkeresési módszereket a leginkább fenyegetett („high-risk”) csoportokon belül is azokra lehessen korlátozni, akiken a próbák pozitívak. Ettől a céltől ugyan a biokémiai, immunokémiai próbák még nagyon messze vannak, de a kutatás mégis eléggé biztató.

Lássuk most már az említett három csoportban a biokémiai rákpróbák kutatásának gyakorlati eredményeit és további kilátásait.

II/1. *Ektópiás szekréció.* Addig szaporodtak a közlések a tumorok ektópiás (paraendokrin) hormon képzéseiről (49), amíg végre az egyre finomodó immunoesszékkel kiderült, hogy a hormontermelés — bár eltérő intenzitással — szinte „ubiquitae” (41), és hogy elsősorban peptid hormonok termelődnek, főleg a „kis sejtes” carcinomákban (55). A szervezetben szétszórtan elhelyezkedő ún. APUD (Amino-Acid-Praecursor Uptake and Decarboxylation) sejtek lehetnek talán felelősek a belőlük különböző szervekben kiinduló tumorok egyes szekréciójáért (42, 43).

A sejtfejlődés kezdetén kissé minden neuroektodermális sejtben megvan ez a képesség (66), de csak az endokrin funkciókra kiérőkben fejlődik ki teljesen. A többiben visszasoportul (represszió), viszont a tumoros dedifferenciáltsággal ez a tulajdonság visszatér (depressio, retrogenetikus expresszió), majd az őssejt felé dedifferenciáltakon ismét csökken, ill. ilyenből kiinduló tumorokban nincs meg. Erre a fejlődési vonalra jellegzetesek azután egyes tumorokban olyan anyagok, melyek általában a terhesség folyamán találhatók (7) a vérben, magzatvízben, ill. az embrióban, fétuszban, mint a „carcinoembrionális antigen” (CEA), az alfa-fetoprotein” (AFP), a „pregnancy-associated alfa 2. — glycoprotein (2-PAG). Nem kell mindig valamilyen bonyolult hormonra gondolni. Aránylag egyszerű anyagok is jellemzőek lehetnek (pl. a típusos malignus carcinoidra az 5-hydroxyindolok, 6-HIAA és a nagyon bioaktív 5-HT).

Korai biokémiai diagnózishoz persze nem szabad megvárni a paraneoplasztikus tünetek, panaszok megjelenését, hanem immunoesszével kell ismeretlen keresni olyan különböző proteinek (embriófötális proteinek, gamma-globulinok, makroglobulinok, könnyű és nehéz láncok, krioproteinek stb.), polipeptidek, hormonok, csak a közismert endokrinológiai rövidítéseket említve, mint az ACTH, Big-ACTH, MSH, PRL, TSH, FSH, LH, ADH, HCG, PTH, továbbá calcitonin, insulin, glukagon, somatostatin stb.), valamint mindezek prekurzorai, alapegységei, és enzimek-izoenzimek vérszintjének az alakulását, melyek bizonyos tumortípu-

sokra jellemzőek lehetnek különböző $\%$ -ú valószínűséggel (16, 25, 28, 56).

Ha még nem tudjuk, hogy szűrővizsgálatként általában, vagy nagyon kétséges gyanú alapján milyen rákot keressünk, akkor ez az út az orvosi gyakorlat számára járhatatlan, hiszen egyszerre olyan sokféle szekrétrumot kellene keresni, ami nemcsak hogy sem technikailag, sem költségei miatt nem megy, hanem az egyszeri vizsgálati eredmények bizonytalansága miatt értelmetlen is. Értelme egyelőre a *felmérő kutatásnak* van, annak, hogy milyen tumorerkek (és ezek változatai) milyen szekrétrumokat milyen statisztikai valószínűséggel termelnek, ugyanakkor a differenciáldiagnosztikailag szóbajöhető (főleg krónikus gyulladással) kórképek milyen értékeket adnak, melyik vizsgálat a legspecifikusabb (milyen értékkiugrás szól biztosan a tumor mellett) és a legérzékenyebb (hány tumorsejtet képes felfedni). Ha viszont már van valamilyen kiindulású rákra gyanú (prostata-, chorio-, primér májstb. carcinoma) a helyzet könnyebb, mert a folyamatban levő fölmérés már eddigi adatainak a birtokában is egyedileg, célzottan, ismételt vizsgálatokkal olyan adatokat kaphatunk, melyek segíthetik a diagnosztikát és a folyamat követését. Néhány példa megvilágíthatja a jelen helyzetet.

Nagyon korai diagnózist ad a humán choriogonadotropin (HCG) vizsgálata choriocarcinomára terhesség, még inkább mola terhesség után, mert minden egyes szaporodó sejtje kb. 10^{-5} I. E. HCG-t termel 24 óránként és így még a tumor-sejtek számára is következtethetünk. A trofoblaszt tumor más placentáris hormont is termelhet, melyek közül a human placentáris laktogen (HPL) szintje segíthet. Noha minden fiatal sejt termel HCG-t, így minden más ráksejt is (ubiquitair HCG²), a szint olyan alacsony, hogy nem zavar. Ha viszont megfelelő anamnézis hiányában a nagy ritkasága miatt (pl. férfi a beteg), nem gondolunk trofoblaszt tumorra, akkor HCG vizsgálatot nem végeztetünk, pedig korán hozzásegítené a helyes diagnózishoz.

ACTH-t, nem bioaktív „pro”-ACTH-t több tumor képez (ritkábban egyes ovárium-, medulláris pajzsmirigy-, pancreas-, uterus carcinoma, bronchiális carcinoid, elég gyakran, 50–60%-ban a bronchus carcinoma). Ha azonban a tumort még nem ismerjük, akkor a szerum emelkedett ACTH szintjéből, vagy a kifejlődő Cushing-szindrómából csak differenciáldiagnosztikai menetrend adódik. Ha nincs ACTH meghatározásra lehetőség és Cushing-szindróma korai gyanújából indulunk ki, akkor kereshetjük az okot centrálisan (rilizing hormon), gondolhatunk hypophysis- (mikro) adenomára, mellékvesekéreg hiperpláziára-tumorra, és csak mindezek bonyolult kizárása után gyanakodhatunk paraendokrin tumorra, legnagyobb valószínűséggel bronchus carcinomára. Ha ugyanakkor a tumor, pl. ADH-t is szekretál (14), a szindróma kibogozása még bonyolultabb.

A hiperkalcémiának sok oka lehet, még a malignus tumorokkal kapcsolatban is (53). Gondolhatunk parathyreoidea hiperpláziára, ill. tumorra, medulláris thyreoidea carcinomára, multiplex 2-típusú endokrin neopláziára, de gondolhatunk ektópiás PTH-, vagy calcitonin képzésre (4), vagy ismeretlen faktorokra. Ismeretlen faktorok állnak a paraneoplasztikus dermatomyositis, és a pseudomyasthenia hátterében.

A lényeg az, hogy ha egy hiperszekréciónak nem találjuk a szokásos okát, gondoljunk tumorra. Erre szolgáljon például a következő esetünk: K. Z. fiatal férfi egy éve lázas, munkaképtelen: körzeti orvosa több kitűnő intézetben vizsgáltatta, ahol egyöntetűen ismeretlen eredetű hipergammaglobulinémiát állapítottak meg. Autoimmun betegsége gyanakodva küldte vé-

gül hozzánk. Ezt kizárva arra következtettünk, hogy Ig-t szekretáló lymphomája lehet és addig vizsgáltattuk különböző módszeres konziliáriusokkal (máj- és lép szcintigráfia, hasi echografia, CT, ezek alapján célzott arteriográfia), amíg gyanús képeket kaptunk egy kb. tyúktójasnyi retroperitoneális tumorra. A beteg vállalta a műtétet, a sebészt nekünk kellett rábeszélni. Az óriássejtes lymphomát eltávolítva a beteg azonnal meggyógyult, a szerum Ig szintje a felezési időnek megfelelően normalizálódott.

II/2. A *sejtfelületi vedlés (shedding) anyagai* (10). Módszer szempontjából nincs lényeges különbség szekrécióval, ill. membránvedléssel a vérbe kerülő anyagok kimutatása közt. Biokémiai változást kerestünk megfelelően érzékeny kémiai, enzimológiai, immunológiai, esetleg más módszerrel, egy vagy több márkert anyag kimutatására. A következtetések azonban részben eltérőek lehetnek.

A rákossá vált sejtfelület különbözik a kiértéztől, először is abban, hogy a még fejlődő sejt jellemzője a „shedding”, a kiért sejt már takarékoskodik a felületi anyagaival, viszont a rákos sejtek membránjáról folyamatosan tart a vedlés. Így a tumorokra jellemző embrio-fötális sejtfelületi anyagok koncentrációja a vérben megnőhet. Egyelőre csak egyes rákfélések ilyen anyagait ismerjük és az a baj, hogy még a szövettanilag azonosnak látszó rákok sem viselkednek egyformán.

A legismertebb az ún. *carcino-embryonális antigén* (CEA), mely RIA-val jól vizsgálható. Leggyakrabban colon carcinoma termeli, azután a tápcsatorna egyéb rákjai, a pancreas-, ritkábban mama- és tüdő-, még ritkább egyéb rák. Sok a pseudonegativ, de nem ritka a pseudopozitiv eredmény sem. Ezek megoszlása aszerint változik, hogy hová helyezzük a nem tumoros felső határt. Szűrővizsgálatra nem használható, de ha a műtét előtt pozitív volt, nagyon értékes recidiva kimutatására, mert sikeres műtét után negatív lesz. Recidivára utal, ha lassan erősödve újra pozitívvá válik, esetleg hetekkel, hónapokkal megelőzve az onkológiai kimutathatóságot. Így a preklinikai recidiva diagnózis a tumor gyógyítási kilátásait javíthatja (37).

A rákra jegjellemzőbb sejtvédési anyag talán az a ragasztó, kötő molekulacsoport lehetne, mely a sejteket a szövetekben összetartja, adhézióval egymáshoz, ill. az intercelluláris matrixhoz köti, és amelyeknek elvesztése a ráksejtek diszjunkcióját, szóródását magyarázhatja. Ezen adhezív felületi molekulák, mint a fibronectin, a sejtfelületi glycolicalixból szétterjedő glycoproteinek, glycosaminoglycanok a szolid tumor sejtjein is termelődnek —, de szemben a kiérő, kiért sejtekkel — folyamatosan leválnak és így szerum szintjük megnő. Az állati modellek szerint a leginvasívabb és gyorsan metasztatizáló tumorsejteknek van a legkevesebb glycolicalixa. Ily módon a koncentrációjuk a vérben az egészséges érték fölé nő és hidegben oldhatatlan globin formájában, fibrinogénnel együtt részt vesznek a krioprecipitációban. Thromboplastin (-szerű anyag) leadása is előfordulhat (és DIC-hez vezethet). Mindez azonban thromboembóliás és más gyulladással kórképekben is előfordul. Régóta tudjuk, hogy a cukorkötésű fehérjék a kiterjedtebben rákos betegek vérében megszorodnak (9, 68) és

így „a” glycoproteinek mennyiségi vizsgálata a korai diagnózishoz céltalan. Inkább talán még újabban kimutatandó specifikusabb adhézív-konnectív anyagok vedléseinek vizsgálatától várhatunk klinikailag is használható eredményeket. Ugyanez vonatkozik még sok egyéb állatkísérleti eredményre, így pl. olyan sejtfelületi proteázok kimutatására, melyek elősegíthetik az elszabadult sejt megtapadását a metasztázis megeredéséhez kedvező helyen.

Etiopatogenetikailag is érdekes a tumorról aszociált vírus-antigén keresése (67). Az immunológia mint módszer (44, 45, 46) nemcsak antigén-antitest vizsgálatokkal segíti a rákdiagnosztikát, hanem a bonyolultabb cellularis immunitás vizsgálatával, az immunocellularis szenzibilizáltság keresésével, a B-sejt, T-sejt, K-sejt-interakciók, a leukocyta dependens antitestek (LDA), ill. antitest-dependens cellularis citotoxicitás (ADCC) felderítésével. A specifikus cellularis sensibilizáció kimutatására leginkább ún. lymphokinek kereshetők, melyeket a szenzibilizált lymphocyták termelnek a specifikus antigén jelenlétében. Ennek módszerei közül aránylag a legegyszerűbb a leukocyta vándorlást gátló faktor (leukocytin-inhibíciós faktor: LIF, macrophag-migratio inhibíciós faktor: MIF) vizsgálata. Ide sorolható a tumorok szerodiagnosztikájára is közelebbről vizsgált leukocyta adherencia inhibíció (LAI). Ezekkel a vizsgálatokkal is nagy még a szórás az egyes tumorfelelések között és elég sok a pseudopozitív és pseudonegatív eredmény (26, 57).

A tumor antigénekből és ellene képződött antitestekből immunkomplexek (IK) keletkeznek a vérben. Kimutatható, hogy a tumoros betegek vérében az IK-k megszorodnak, de ez annyira nem jellegzetes „epifomen”, hogy — ilyen állításokkal szemben — tumor-márkernek egy fokozott IK-szint nem tekinthető. Az immunkomplexek azonban fvs-ek Fc-receptoraihoz kötődhetnek és így talán érzékenyebb lehet a vizsgálat, bár a nemrég felkapott MEM (macrophag electrophoreticus motilitas-) test annyira bonyolult mechanizmusú, hogy bizonytalansági tényezői és sokszor téves eredményei miatt kár vele foglalkozni.

Itt érdemes néhány szót szólni az in vitro rákdiagnosztika nagyon érzékeny és specifikus biokémiai-immunokémiai módszeréről, az immunoesszéről, melynek lényege, hogy a szérumban keresett antigén a specifikus antitesttel összehozva kötődést ad, mely többféleképpen mutatható ki (precipitáció, komplementkötés), de több nagyságrenddel érzékenyebben bizonyos nyomjelzésekkel (enzim, radioizotóp).

A radioimmunoesszé (RIA) nagyon drága. A radioizotóp labor felszereltségén túl drágasága először is a tumor antigének szeparálásán múlik. A CEA-t véve példának erősen CEA-pozitív tumorokból „tisztán” kell előállítani, megkeresni, amelyik erősen immunogen. Ezután olyan állattörzset kell keresni és ezen belül olyan egyedeket szaporítani, melyek várhatóan erős antitesttermelők, tehát a szérumból nagy titerű és nagy specificitású antitest állítható elő. A titer maximumán az állat véreztetésével készülő szérumból a tisztított specifikus „antitest” mennyisége nyilvánvalóan korlátozott és a baj az, hogy a következő állat „antitestje” már nagy valószínűséggel nem teljesen azonos titerű, specificitású, aviditású: az antitest polyclonális, a megoszlása a különböző Ig-osztályok között

eltérő lesz és egyéb zavaró antitestektől nem tisztítható meg teljesen. Így tehát az antitest készítmény standardizálása további költség és mégsem sikerül annyira, hogy különböző termelőktől származó kész reagens összeállítás („kit”) teljesen azonos eredményt adjon. Ezért nagy jelentőségű Milstein és munkacsoportjának (31) a módszere „*monoclonalis antitest*” készítésre hibridoma sejtenyésztésben.

Egeret előkezelés után nagyon tiszta antigénnel immunizálva, az egér lépében, főleg ez elleni antitesteket termelő B-lymphocyták lesznek nagy számmal, melyek azonban nem tenyésztethetők, mert rövidesen elpusztulnak. Folyamatosan jól tenyésztethetők viszont egyes tumor-sejtvonalak, így pl. a B-sejtekhez közelálló egér-plasmocytoma (myeloma) sejtek. In vitro ehhez a tenyésztéshez a kiválasztott antitestet termelő B sejteket adva, megfelelő in vitro körülmények között a kétféle sejt fuzionálhat és így „hibridoma” sejtek keletkeznek, melyek az antitestet a tápfolyadékba szekreálják és korlátlanul tovább tenyésztethetők, azaz klonizációval olyan monoclon sejtvonal szaporítható, amely csak egyféle „monoclonális” antitestet termel (15, 18, 23).

Ez a monoclonális hibridoma technika óriási ígéretű. Megoldható ezzel az immunoesszé számos nehézsége és idővel az olcsóbbodása is. Specifikus tumor antigén elleni monoclonális antitest nyomjelvezve az in vitro diagnosztikát pontosabbá, érzékenyebbé teszi (36, 50), de a tumor helyének meghatározásában is segíthet, mert i. v. beadva csak a tumorhoz kötődne; a radioaktivitásával in vivo kimutatható (24) és talán terápiás hatása is lehetne (besugárzás, de esetleg citotoxint is lehetne hozzákötni). Nagy ígéret ez sokféle egyéb immunológiai rutin felhasználás irányába is (vércsoport, HLA, stb.) és egyelőre csak a fantázia szab határt, hogy mi mindenre lesz jó. Mielőtt azonban elszabadul a fantázia, érdemes egy kutatást éppen a CEA-val kapcsolatban megemlíteni (52). CEA kimutatására az egyik monoclonális hibridoma antitestje kevésbé volt jó, viszont ugyanakkor kitűnő A-vércsoport-meghatározó anti-A antitestet termelt. Kiderült, hogy a colon tumoros beteg A-vércsoportú volt, ezt a tumora is hordozta és így olyan hibridomát sikerült előállítani, mellyel az eddigi módszereknél sokkal olcsóbban és sokkal jobban lehet A-szerotípust termelni. Nyilvánvaló, hogy a geniális módszer még sok tanulsággal, esetleg meglepetéssel is fog szolgálni, de az máris biztos, hogy a monoclonális antitestek a várható tökélyre fejlesztve az antigénkutatót jelentősen továbbfejlesztik.

II/3. A rákos metabolizmus anyagai. A rákos sejtre jellemzőnek kell lennie annak az egészen különleges anyagcserezavarnak, mely a *nem* rákos-tól megkülönbözteti. Itt a patogenezis és a funkcionális diagnosztika ugyanazon az úton halad a cél felé.

Régóta ismert hogy a rák előrehaladásával a beteg soványodik, étvágytalan, közérzete romlik, anaemizálódik, a bőre fakó, sápadt. E mögött többben (12) „rák-toxint” keresnek (polyaminok: putrescin, toxohormon stb.), eddig hiába. Ezt az eddig ismert tünetcsoportot ma a paraneoplasztikus (azaz a tömeghatáson kívüli) jelenségek közé soroljuk, csak éppen nem ismerjük az okozóit. Amikor kóros metabolitot keresünk, nem könnyű elkülöníteni, hogy melyek származnak a szaporodó és melyek a széteső sejtekből. A tumoros sejtek nemcsak egy nagy tömeg közepén mennek tönkre, hanem folyamatosan. A sejtciklus-időből és a szaporodó sejtek frakciójából a kamatos kamathoz hasonlóan ki lehet számítani a tumornagyság megkétszereződésének az idejét. A mért növekedés azonban kisebb a számítottnál, mert állandó a sejtvesztés (6). Így

tehát sejtszételési termékek is korán megjelenhetnek a vérben, vizeletben, megelőzve a szövétileg vagy makroszkóposan is látható szétesést.

A fiatalabb sejteknek nagyobb a magja, több a maganyaga (a „legkiérettebb sejt” a vörös vérsejt mag nélkül funkcionál és nem is képez tumort). Nagy általánosságban mondható, hogy a tumorokban is relatíve több a maganyag a kiérett ép szövethez képest (5, 34, 47). Szolid tumorok áttétet képző sejtjeinek a kimutatása a keringő vérből („carcinocyaemia”) eléggé reménytelennek látszik gyakorlati célra (69), még a legérzékenyebb impulzus cytofluoroflowmetriával is.

Egyik legnagyobb reménykeltő kutatás a fordított (reverse) transzkriptáz kimutatásával indult kb. 10 évvel ezelőtt (48) és mivel ez az állati onkogen vírusokat jellemző és a fehérjeképzést a DNS helyett kódoló ribonukleinsav (RNS) emberi emlőrákban és leukaemia sejtekben is megtalálható, sőt a betegek véréből is kimutatható volt, érthető a lelkesedés, mely a vírus etiológia egyik bizonyítékát és egy spec. biokémiai rákdiagnosztikai módszer lehetőségét látta benne. Ez a lelkesedés a további vizsgálatokkal hamar csökkent és diagnosztikai vonatkozásban megszűntnek mondható, mégis a DNS, RNS és nukleáris maganyagcsere proteinek kutatása — biztatónak látszik.

Jelenleg leginkább reménykeltőnek azt a diagnosztikai irányzatot vélem, mely azon alapszik, hogy a ráksejtekben a transzfer-RNS különbözik a normálistól (11). Ezt először hepatomás állatokban mutatták ki, de azután többféle tumorra, majd az emberi tumorok egy részére is igazolni lehetett. A biokémiai alap az, hogy minden élő szervezetnek a székllettel, vizelettel ki kell üríteni azokat a metabolitokat, melyeket nem tud újra felhasználni és főlhalmozódva leállítják az anyagcserét. Minden egészséges állati szervezet kiüríti a sejtanyagcsere ciklusaiban nem reaktiválható, reciklizálható anyagföredékeket (2, 1, 22, 54), mint az uracyl, N₂-dimethyl-guanosin, pseudouridin, stb. és egyéb termékeket, mint pl. béta-amino-vajsav (BAIBA) (39, 63). Ezeknek az ürítése a vizelettel bizonyos körülmények között (terhesség, kiterjedtebb gyulladások) megnő, de akadnak ezek közül egyeseket (pl. BAIBA) nagyobb mennyiségben familiárisan is ürítők (21). A zavaró körülmények nagy része azonban orvosi vizsgálattal is elkülöníthető, viszont a rák aránylag kisebb mennyisége is már sokkal nagyobb és egyre növekvő mértékben termeli ezeket, úgyhogy néhányukat multimárkerként meghatározva, aránylag korai biokémiai rákdiagnózishoz lehet jutni. Egyelőre a kimutatási technika bonyolult és a közölt vizsgálatok száma elég csekély. Jelenleg folynak kísérleteink arra, hogy tömegvizsgálatra alkalmasabbnak látszó új módszerrel (60, 61) reprodukálni lehet-e az eredményeket és ha igen, akkor is nagyszámú vizsgálat kell még ahhoz, hogy lesz-e ebből korai diagnosztikára használható módszer.

III.

In vivo diagnosztika. Mindaddig, míg a rák gyógyításának pontos helymeghatározás a feltétele, az ideális diagnosztika az lehetne, mely a ráksejt halmazhoz biokémia, immunokémiai módon,

specifikusan kötődő anyagot a beadása után radioaktív nyomjelzettségével kívülről kimutat (35). Tumor keresésére kétféle képalkotás alakult ki:

1. A radioaktív izotóp, ill. ezzel nyomjelzett vegyület valamely tumorban bedúsul és megfelelő háttérlevonással „meleg” helytérképet ad;

2. Az ép szövet rajzolja ki, amelyben a tumor „hideg” lukként látható („hideg göb”, ami persze lehet ciszta is). A képalkotást nagyon sokféle tényező befolyásolja, de ebben is jelentős a fejlődés, különösen technikailag. Sok tapasztalattal és kritikával végezve, máris segíthet egyes esetekben a diagnosztikát (35). A cholesterol glyco- és mineralocorticoidok alapanyaga lévén nyomjelezve (¹³¹I-19-jodocholesterol) a mellékvesekéreg-tumor diagnosztikát segíti. A 67-Gallium (citrát) is alkalmazható tumorkeresésre (59), bár nem tudjuk, hogy miért (talán az újonnan benövő érhálózat sejtjeiben, a különleges vascularisatióban dúsul, vagy makrofágok veszik föl és a tumor által keltett enyhe gyulladásba vándorolnak). A 99-Technetium-meta jelzésű diphosphonat csontmetasztázisokat sokkal előbb jelezhet, mint a röntgenkép — bár gyulladásokban is jól dúsul. Érdekes, hogy így pl. a csontban kevés reakciót okozó myeloma (plasmocytoma) nem mutatható ki, de kimutatható a metasztatikus tumor csontokban, esetleg a kis gyulladáshoz igazolhatóval, vagy azzal, hogy közben csontújjaépülés is folyik osteoklast-osteoblast aktivitással. Ha tehát olyan primer tumora van a betegnek, amely korán metasztatizál csontba, a csontvázszintiszken jelentősen — bár nem specifikusan — segíti a diagnosztikát. Annyi bizonyos, hogy egyelőre általánosságban tumort nem érdemes, nem lehet így keresni. A legintenzívebb kutatás a tumort specifikusan megkereső anyagokkal folyik, elsősorban tumorspecifikus monoclonális antitestekkel (24). Az a dilemma, hogy minél specifikusabb egy bizonyos tumorra a nyomjelzett antitest, annál jobb erre az egy bizonyosra, de annál kevésbé jó általában rák keresésére. Az, hogy feloldható-e ez az ellentét, rövidesen eldől, azzal együtt, hogy a tumor elleni antitestek szükséges dózisainak in vivo lesznek-e nem kívánt mellékhatásai.

Az endoszkópiás diagnosztikát segítheti, hogy a ráksejtek egyes fluoreszkáló anyagokat nagyobb mértékben vagy eltérő színben kötnek és így UV-fényben endoszkopizálva, vagy műtétkor nagyon kis tumorok is feltűnhetnek. A módszer elterjedésének és értéke megítélhetőségének egyelőre technikai nehézségei vannak.

A biokémiai, immunokémiai diagnosztika értékelése

Az elmondottakból világos, hogy az in vitro általános rákdiagnosztika egyelőre nem létezik, de még a gyakoribb rákféleségek szűrővizsgálatára alkalmas teszt sincs. A részben később paraneoplastikus tünetet is okozható, vérbe is bejutó tumor „márkerek” száma azonban rohamosan nő és közülük egyesek egy-egy mélyben fekvő tumornak nagyon korai, célzott, „funkcionális” diagnózisára már használhatók a „terime” diagnosztika mellett. A többségük azonban egyelőre inkább csak a már

sokirányú vizsgálattal diagnosztizált valamelyik rákféleség monitorozására alkalmas, amennyiben a műtét előtt pozitív volt a próba; a negatívvá válása a tumor teljes kiirtását jelzi, újra pozitívvá válása pedig helyi recidívára, vagy metasztázis növekedésnek indulására utal.

Kitekintés a jövőbe: A rák korai diagnosztikájának és az etiopatogenezisnek a kutatása szorosan összefügg. Nagyon korai rákdiagnosztikára addig van nagyon nagy szükség, amíg nincs specifikus szisztémás rákgyógyszer, mely a rákfejlődés késői, kiterjedten metasztázisos, inoperábilis, sugárrezisztens stádiumában is hatásos. A kutatók szinte minden megfogható oldalról keresik a rejtély megoldását, mely sokáig már nem késhet.

Összefoglalás: A szerző a negyvenes évektől részben saját vizsgálataival is nyomon követte a malignus tumorok biokémiai laboratóriumi diagnosztikáját. A folytonos csalódások ellenére úgy látja, hogy az utóbbi években a kilitások megjavultak egyes rákféleségek egyre korábbi biokémiai-immunokémiai funkcionális diagnosztikájára, a rákmarkerek egyre növekvő száma által. Jelentős a receptor kutatás, mely a már kivett ráksejtek vizsgálatával a további kezelést segíti elő. Az *in vitro* (vér, vizelet) tesztek a szerző 3 csoportba osztotta: 1. secretált és 2. levedlett sejtfelületi anyagok, melyek immunokémiai módszerekkel kimutathatók a vérből, 3. a ráksejt anyagcseréjéből származó nem reciklizálódó, a vizelettel kiürítendő és nagy teljesítményű chromatográfiával kimutatható anyagok; mindezek azonban a rák pontos helyét nem jelzik. Az *in vivo* diagnosztika olyan tulajdonságokat keres, melyek révén erre alkalmas beadott anyagok odakötődnek a ráksejthalmazhoz és nyomjelzettségükkel kimutathatók; ezáltal nemcsak általában valamely rák létezését, hanem mindjárt annak a helyét is megmutatják. Mindezek együttes alkalmazása, a funkcionális *multimárker diagnosztika* a morfológiai diagnosztika mellett már jelenleg is hasznos lehetne, de olyan költséges (anyag, módszer, felszerelés, munkaidő), hogy egyelőre csak kivételesen, inkább gyanújelek alapján célzottan és egyedileg alkalmazható. Tömeges szűrésre nincs alkalmas *in vitro* teszt. A funkcionális rákdiagnosztika azonban máris egyre több rákféleség monitorozását, terápiás irányítását, prognosztizálását és klasszifikációját segíti. A tanulmány rámutat a legreményteljesebb kutatási irányokra.

IRODALOM: 1. ACS report on the cancer-related checkup. CA 1980, 30, 194. — 2. Adams, W. S., Davis, F., Nakatani, M.: Amer. J. Med. 1960, 28, 726. — 3. Allepora, J. C., Lippman, M. E.: Estrogen receptor determination. Predicts response to Tamoxifen therapy. Recent Result in Cancer Res. Vol. 71. Springer, Berlin, 1980. p. 16. — 4. Austin, L. A., Heath, III. H.: New Engl. J. Med. 1981, 304, 269. — 5. Barlogie, B. és mtsai: Amer. J. Med. 1980, 69, 186. — 6. Baserga, R.: N. Engl. J. Med. 1981, 304, 453. — 7. Bauer, H. W.: Klin. Wschr. 1981, 59, 149. — 8. Berlin, N. I.: Mayo Clin. Proc. 1975, 50, 249. — 9. Bierry, H. és mtsai: C. R. Acad. Sci. (Paris) 1921, 173, 56. — 10. Black, P. H.: New Engl. J. Med. 1980, 309, 1415. — 11. Borek, E.: Cancer Res. 1971, 31,

591—721. — 12. Buch, H.: Biochemistry of cancer. Biochem. frontiers in Medicine, Little, Brown et Co., Boston, 1963. — 13. Cho-Chung, Y. S.: Cancer Res. 1978, 38, 4071. — 14. Corral, R. J. és mtsai: Acta Endocr. (Kbh) 1981, 96, 182. — 15. Deng, C. et al.: Lancet 1981, 1, 403. — 16. DeSerres, F. J.: Arch. Int. Med. 1980, 140, 1269. — 17. Eddy, D. M.: Screening for Cancer: Theory, Analysis and Design. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, Inc: 1980. — 18. Editorial: Lancet 1981, 1, 421. — 19. Elpiner, I. E.: Z. Aerzt. Fortbild. 1952, 46, 119. — 20. Eppenberger, U.: Schweiz. Rundschau Med. 1980, 69, 943. — 21. Evered, D. T., Barley, Y. F.: Clin. Chim. Acta 1978, 84, 339. — 22. Gehrke, C. W. és mtsai: Cancer Res. 1979, 39, 1150. — 23. Goding, Y. W.: J. Immunol. Methods 1980, 39, 285. — 24. Goldenberg, D. M. et al.: N. Engl. J. Med. 1978, 298, 1384. — 25. Goldberger, D.: Med. World 1980, 1, 53. — 26. Halliday, W. J. and Miller, S.: Internat. J. Cancer 1972, 9, 477. — 27. Internat. Conf. clin. uses of CEA: Cancer, 1978, (Suppl.) 42. — 28. Kleist, S.: Dtsch. Med. Wschr. 1980, 105, 1557. — 29. Knight, W. A. és mtsai: Cancer Res. 1977, 37, 4669. — 30. Knudson, A. G.: Amer. J. Med. 1980, 69, 1. — 31. Köhler, G., Milstein, C.: Eur. J. Immunol. 1976, 6, 511. — 32. Lipkin, M. és mtsai: J. clin. Invest. 1981, 67, 304. — 33. Maas, H., Jonat, W.: Recent Results in Cancer Research Vol. 71. Springer, Berlin, 1980, p. 26. — 34. MacCarty, W. C.: Amer. J. Cancer. 1936, 26, 529. — 35. McCready, V. K. and Trott, N. C.: Tumour-localizing pharmaceuticals. Tumour localization with Radioactive agents IAEA, Vienna, 1976. — 36. Mitchell, K. F.: Cancer. Immunol. Immunother. 1980, 10, 1. — 37. NIH Consensus Statement: J. Amer. Med. Ass. 1980, 244, 2707. és Brit. M. J. T. 1981, 273. — 38. Nedon, Th. F. és mtsai: Ann. Surg. 1979, 190, 129. — 39. Nielsen, H. R. és mtsai: Cancer. Res. 1974, 37, 1391. — 40. Nomura, A. M. Y. és mtsai: Ann. intern. Med. 1980, 93, 537. — 41. Odell, W. D., Wolfsen, A. R.: Amer. J. Med. 1980, 68, 317. — 42. Pearse, A. G. E.: J. Histochem. Cytochem. 1963, 17, 803. — 43. Pearse, A. G. E.: Med. Biol. 1977, 55, 115. — 44. Petrányi Gy.: Orvostudomány, 1970, 27, 103. — 45. üőypuüüCICtDaeepüJ.Histochlem MNRDLI I ú ü66666 Petrányi Gy.: Orvosképzés, 1976, 51, 243. — 46. Petrányi Gy.: Magy. Onkol. 1977, 21, 160. — 47. Petrova, A. S. és mtsai: Vopr. Onkologii 1981, 27, (1) 27. — 48. Rainer, H. és mtsai: Klin. Wschr. 1974, 52, 1060. — 49. Rees, L. H. and Retcliffe, J. G.: Clin. Endocrinol. 1974, 3, 263. — 50. Rogers, G. T., et al.: Brit. Y. Cancer 1981, 43, 1. — 51. Runnebaum, B., Klinga, K.: Recent Results in Cancer Res. Vol. 71. Springer, Berlin, 1980, p. 11. — 52. Ruslin, H. és mtsai: Spectrum, 1979, 165, 11. — 53. Sherwood, L. M.: N. Engl. J. med. 1980, 303, 1442. — 54. Speer, Y. és mtsai: Cancer, 1979, 44, 2120. — 55. Szabó, M. és mtsai: J. clin. Endocr. Metab. 1980, 51, 978. — 56. Stevenson, J. C., Hillyard, C. J.: Recent Results in Cancer Res. Vol. Springer, Berlin, 1980, p. 60. — 57. Storch, H. et al.: Z. gen. inn. Med. 1981, 36, 223. — 58. Taylor, W. C., Delbanco, T. L.: Ann. intern. Med. 1980, 93, 773. — 59. Tsan, M. F. et al.: J. nucl. Med. 1978, 19, 36, 492. — 60. Tyihák E. és mtsai: Kisérl. Orvostud. 1975, 27, 532. — 61. Tyihák E.: M. K. L.: 1978, 34, 190. — 62. Viallet, A. és mtsai: Rev. Franc. Études Clin. Biol. 1961, 6, 1087. — 63. Waalkes, T. P. és mtsai: J. Natl. Cancer Inst. 1976, 57, 435. — 64. Wagner, R. K., Jungblut, P. W.: Recent Results in Cancer Res. Vol. 71. Springer, Berlin, 1980, p. 3. — 65. Wald, N. és mtsai: Lancet, 1980, II, 813. — 66. Weichert, R. F.: Amer. J. Med. 1970, 49, 232. — 67. Weil, R.: Biochim. Biophys. Acta 1978, 516, 301. — 68. Winzler, R. J.: Ciba Found. Symp. 1958. — 69. Yagunov, A. S.: Vopr. Onkologii 1980, 26, (11) 40.

