

A rák uniformitás- vagy trofoblaszt tézise

Ifj. Ernst T. Krebs,^{*} id. Ernst T. Krebs^{**} és Howard H. Beard^{***}

(Változatlan kiadás a Medical Record 1950. júliusi száma alapján. 163. kötet, 149–174. oldal)

Az elmúlt fél évszázadban a rákkal kapcsolatos ismereteinket gyarapító több száz, valódi tudományos kísérleteken alapuló közlemény között szinte lehetetlen olyan adatokat találni, amelyekkel kétségbe vonták a rák minden megjelenési formájában fellelhető alapvető biológiai megegyezést (uniformitást).

AZ AZONOSSÁG (UNIFORMITÁS) KRITÉRIUMAI

Az empiristáknak nyíltan el kell fogadniuk a rák uniformitáselméletét, mivel ez a tézis már bennfoglaltatik saját tudományuk mindennapos tényeiben is. Warburg klasszikus kísérletei, amelyek a rákok lélegzésének sémáit vizsgálták különböző fajokban és eltérő eredetű szövetekben, a daganatok között nagyfokú hasonlóságot mutattak ki (1). Ennek megfelelőek Coris eredményei is, melyek szerint a rák különböző megnyilvánulásai kifejezetten hasonlítanak tejsav- és cukortartalmuk tekintetében (2). Williams és munkatársai kimutatták, hogy a nyolc B-vitamin koncentrációja a sokféle állati és emberi daganatban igen hasonló, függetlenül attól, milyen szövetből származnak, vagy mi idézte elő őket (3). Robertson hasonló megállapításokra jutott a C-vitaminnal kapcsolatban (4). Az eltérő tumorokhoz adott különféle szubsztrátok eredménye a légzési válasz azonos megváltozása (5). Shack leírása szerint a legkülönfélébb egértumorok citokróm-oxidáz tartalma is szinte tökéletesen megegyezik (6). Greenstein úgy találta, hogy a tumorok összes megnyilvánulása egyformán a májkataláz csökkenésének eredménye (7, 8). Maver és Barrett alapvető bizonyítékokkal szolgált a rosszindulatú daganatok immunológiájának

egyezőségével kapcsolatban (9). Greenstein a malignus (rosszindulatú) szövetek enzimkoncentrációinak bámulatos hasonlatosságáról számol be, függetlenül azok kiváltó okaitól, szöveti hovatartozásától, vagy a gazdaszervezet fajától (10). Mások pedig általánosan és egyöntetűen alacsony szintű katalitikus enzimrendszerekről írnak, így citokrómokról, borostyánkő- és d-aminosav-oxidázról, citokróm-c-ről, katalázról és flavinról (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Az uniformitás további jelenségei között megfigyelhető a rosszindulatú daganatok és más primitív szövetek emelkedett víz- és koleszterintartalma (18, 19). Ha csak egyetlen szteroid karcinogént alkalmazunk, például metil-kolantrént, akkor a megjelenő rosszindulatú elváltozás bármi lehet a leukémiától a melanoma malignumig, ami közös kiváltó okot feltételez. A rosszindulatú daganatok különböző megnyilvánulásai megegyeznek légzési tulajdonságaikban, tejsavképzésükben, vitamintartalmukban, enzimtartalmukban, azonos szubsztrátra adott reakciójukban, a májkatalázra gyakorolt hatásukban, immunológiai tulajdonságaikban egyaránt, illetve sok egyéb jellegzetességben is. A malignus tumorok képesek áttét adására, könnyen átvihetők más fajba (21, 22), autonóm működésűek és invazívak [behatolnak a környező szövetekbe és elpusztítják azokat]. Valójában egyetlen olyan alapvető tulajdonság sincs, amely ne igazolná a rosszindulatú daganatok uniformitását. A különbség mindössze morfológiai jellegű, amelyet viszont részben a keveredett jóindulatú vagy testi komponensek magyaráznak.

A különböző tényezők egyezése párhuzamosan emelkedik a daganat rosszindulatúságának (malignitás) mértékével. Ennélfogva a növekvő fokú malignitással minden rosszindulatú elváltozás egyre inkább egy közös szövettípus felé konvergál. Ezért a rák legrosszindulatúbb megnyilvánulásainak sejtjei magukba sűrítik a rák minden egyéb megnyilvánulási formáinak tulajdonságait. Ezt vizsgáljuk a következő oldalakon.

Röviden áttekintettük a rákkutatással kapcsolatos köznapi, megszokott adatokat. Az ezekből levezethető logikus következtetéseket azonban ritkán vizsgálják meg. Mivel a rák jelensége valóban egységes, ebből logikusan következik, hogy a különböző daganatos formák esetében a biológiai rosszindulatúság spektruma tulajdonképpen egy funkciója a lényegében egységesen rosszindulatú sejtkoncentrációnak.

A RÁKSEJT HELYE AZ ÉLETCIKLUSBAN

A természet törvényei szerint a rosszindulatú komponenszt állandóan magában foglaló egyetlen sejt esetében, amely felelős a rák különböző megnyilvánulási formáiért, két nyitott lehetőséget találunk. A végérvényesen rosszindulatú sejt vagy rendelkezik normális hasonmásokkal a sejtciklusban, vagy pedig nincsen normális megfelelője, ezért spontán nemzésbe kezd. Mivel a spontán nemzés tarthatatlan igény, a rosszindulatú sejt számára az egyetlen alternatíva, hogy az életciklusa során hasonmásokat hoz létre. Felmerül a kérdés, vajon ezek a hasonmás sejtek viszonylag fejlettek-e, vagy inkább a legprimitívebb sejtformákhoz tartoznak. Mivel a ráksejtek egyszerűsége, kezdetlegessége közismert, ha utódsejtjeit tekintjük az életciklusban, akkor a legprimitívebb sejtekkel találkozunk. Ezek pedig a trofoblasztsejtek [a megtermékenyített petesejt felszínén található, a magzatburok bolyhainak képzésében részt vevő sejtek – *a ford.*]. Az uniformitáselmélet logikus következménye, hogy a trofoblasztsejtek a rák megnyilvánulási formáinak állandó rosszindulatú komponensei: tehát a daganatok rosszindulatúsága közvetlenül a trofoblasztsejtek arányától függ, a testi sejtek rovására.

Ha az uniformitáselmélet helytálló, akkor a lehető legmalignusabb ráknak szinte kizárólag és egyértelműen trofoblasztsejtekből kell állnia; ha pedig ilyenekből áll, akkor sejtes és egyéb tulajdonságainak össze kell sűríteniük a kisebb malignitásúak megnyilvánulásait. A rák legrosszindulatúbb ismert típusa a chorionepithelioma, amely egyértelmű *trofoblasztsejtekből* áll, amelyek citológiailag (sejttilag), endokrinológiailag és minden más szempontból is tökéletesen azonosak a normál terhességi trofoblasztsejtekkel. Ha a rosszindulatú daganatok azonos jelenségek, amelyek malignitását a trofoblasztsejtek koncentrációja határozza meg az adott szövetben – tehát minél magasabb az ilyen sejtek koncentrációja, annál rosszindulatúbb a szövet, annál mélyebb a citológiai differencia a szövet normál szövettani képétől –, ha az uniformitáselmélet igaz, akkor az általánosítás alóli egyetlen kivételt a normálisan vagy „élettilag” rosszindulatú terhességi trofoblasztok jelentik. Ebből következik, hogy ha a terhességi trofoblasztok rosszindulatúan elfajulnak, és elsődleges méh-chorionepithelioma fejlődik ki, akkor ennek sejtjei *semmilyen citológiai, endokrinológiai, vagy egyéb eltérést sem mutatnak a normális trofoblasztsejtekhez képest*. Boyd a következőképpen fogalmaz: „Mikroszkóposan a chorionepithelioma olyan, mintha a terhességben normálisan

előforduló állapotot felnagyítottuk volna.” (23) Minden más tumor reprezentálja normális szöveti eredetét.

A TROFOBLASZTSEJTEK TULAJDONSÁGAI

Ha a rák tehát egységesen trofoblaszt eredetű jelenség, akkor néha férfiaknál – akikben normálisan nem fordulnak elő – is találunk kellene ilyen sejteket, legalábbis abban a néhány esetben, amelyben a véglegesen rosszindulatú sejtek (trofoblaszt) elleni testi rezisztencia egyáltalán nem fejlődik ki, így a trofoblasztok egyértelműen megjelenhetnek. A kimondottan rosszindulatú hererákok esetében, vagy a nemi szerveken kívüli chorionepitheliomáknál ez így is van (24, 25, 26, 27, 28). A chorionepitheliomák kétségtelenül a legrosszindulatúbb daganatok mindkét nemnél, malignitásuk mértékét rutinszerűen a trofoblasztsejtek által elválasztott gonadotropinok szintjével jellemezzük (29, 30, 31).

Ha a trofoblasztsejt a terhesség normál lefolyásán vagy keretein kívül található meg, akkor valódi daganatsejtnak tekinthető. Tehát lehetetlen a trofoblasztsejtet vagy hormonját (a chorio-gonadotropint) férfiban vagy nőben – a terhességet leszámítva – kimutatni, hacsak nem rosszindulatú daganatról van szó. *Soha nem találtak még a trofoblasztsejtet vagy annak hormonját a daganatokon kívül.* Ha azonban férfiban vagy nem terhes nőben trofoblasztsejttel vagy hormonjával találkozunk, akkor az azzal összefüggő daganat rosszindulatúsága közvetlenül jellemezhető a vizeletbe kiválasztott trofoblaszt termelte gonadotropin szintjével.

A trofoblasztsejt felületes vizsgálata is arra utal, hogy a ráksejtekhez hasonló tulajdonságok birtokában van: invazív (behatol a környező szövetekbe), erózív (kimaró hatású), autonóm, képes áttétet adni a gazdaszervezet minden szervébe (32, 33). Tehát a normális lefolyású, élettani befejezésű terhességben a trofoblasztsejtek tartják a magzatot anatómiai értelemben kívül az anyai szervezeten, mivel implantálódnak (beilleszkednek) a méhfalba, mégpedig meglehetősen „rosszindulatú” módon. Nincs olyan malignus sejt, amely gyorsabban és teljesebben hatolna a környező szövetekbe, mint a terhességi trofoblaszt a méh falába, a terhesség első néhány hetében.

Ha tehát a trofoblasztsejt *lényegében* rosszindulatú, akkor ennek a malignitásnak akkor is nyilvánvalónak kell lennie, ha eltávolítjuk a külső akadályokat és felügyeletet, amit a terhesség normális lefolyása jelent. Maximov azok közé tartozik, akik megfigyelték, hogy a normális terhességi trofoblaszt szövetkultúrába helyezve *pari passu* nem trofoblaszt többé (34). A következőkről számol be a normál nyúlembrióból készült szövetkultúra és a vele érintkező trofoblaszt kapcsolatáról:

„*In vitro* kialakulásuk legelső pillanatától kezdve a trofoblaszt elemek – amelyek normál funkciója a méhnyálkahártyába való behatolás, a pusztítás és a felszívás – megtámadják a növekvő embrionális szöveteket. Behatolnak a sejtek közötti intercelluláris résekbe, végigkúsznak az erek mentén, hatalmas lyukakat rágnak a hámlémezbe... Ahol csak megjelennek, oldanak, pusztítanak, felszívják és elnyelnek mindent, ami körülveszi őket. A látott kép néha meglepően hasonlít a rosszindulatú *chorionepitheliomára*. Mivel *in vitro* nincsen anyai szövet, a trofoblasztok pusztítási tendenciája a körülvevő és kizárólagosan jelen lévő embrionális szövetek felé fordul. Ez utóbbit gyorsan elpusztítják, és teljes egészében saját maguk táplálására és növekedésére használják fel.”

A Maximov által leírt jelenség a trofoblasztok testi vagy embrionális sejtekkel való *in vitro* táplálkozásával kapcsolatban, meglepő párhuzamot mutat Greenstein (35) megfigyeléseivel, aki így írt a ráksejtek táplálkozásáról:

„Valóban megdöbbentő, hogy a daganat képes hozzákapcsolódni egy már eleve lefelé tartó, negatív nitrogénegyensúlyú szervezethez, és a gazda rovására tovább növekedni.”

A parazitizmus ékesszólóan kiviláglik mind Maximov leírásából, mind Greenstein megfigyeléseiből. A normális terhességi trofoblaszt azonban természetesen olyan parazitizmust reprezentál, melynek sejtjei között genetikai kapcsolat van. Ha a rák egységes, ennél fogva trofoblaszt eredetű jelenség, akkor parazita viselkedése könnyen érthetővé válik.

Ha terhességi trofoblasztok *in vivo* vagy *in situ* elveszítik hormonálisan befolyásolt kontrollhatásaikat, illetve *in vitro*, ahol ezek eleve hiányoznak, a fent említett kísérleti körülményekhez hasonlóan fognak viselkedni: rosszindulatúan, ugyanúgy, ahogyan az elsődleges méheredetű chorionepithelioma.

Ahelyett, hogy tovább részleteznénk a ráksejtek és trofoblasztsejtek közötti hasonlóságot, amelyekkel kapcsolatban az idősebb szerző 17 000 írást nézett át, közülük 43-at pedig katalogizált is, kijelenthetjük, hogy egyetlen olyan pontot sem sikerült

találunk, amelyben ezek eltérnének egymástól. Az azonosítás szempontjai természetesen kizárólag a ráksejtekre és a trofoblasztsejtekre vonatkoznak, a testi sejtekre egyáltalán nem jellemzőek.

A SEJTEK EREDETE ÉS DIFFERENCIÁLÓDÁSUK MÓDJAI

Ha a rák valóban egységes jelenség, akkor sejtes eredete és sejtes természete szemléltethető a leginkább malignus rák, az elsődleges méh-chorionepithelioma eredetével és természetével.

A terhességi trofoblasztok keletkezése *differenciáció* (elkülönülés) útján történik egy diploid (két homológ kromoszómasorozatot tartalmazó), totipotens (valamennyi fejlődési potenciával rendelkező) sejt meiózisa (redukáló sejtosztódása) révén, válaszul az *organizáló hatásra* (ami a nemi szteroidok hatására indul be). A diploid totipotens sejt meiózisa révén haploid (egy kromoszómasorozatot tartalmazó) ivarsejtek keletkeznek, amelyek vagy elpusztulnak, vagy osztódásnak indulnak (nemi vagy szűznemzési hatásra), így következik be a trofoblasztok termelése is. Az egyetlen sejt, amelyből az életsiklus legprimitívebb sejtje, azaz a trofoblaszt létrejöhet, a legkevésbé differenciált vagy legpotensebb sejt: a diploid totipotens sejt. Csakis ez a sejt képes meiózusra. Ha eltekintünk a spontán generáció részletezésétől, akkor mindössze két lehetőség adódik a rosszindulatú sejtek létrejöttére. Minden más növekedési jelenséghez hasonlóan kialakulhat egy differenciálatlan sejt differenciálódásával, az organizáló stimulus hatására; ugyanakkor az is elképzelhető, hogy egy normális sejt egyedfejlődésében „visszafordul” egy primitívebb állapot felé. Bár a visszafordulás elméletileg elképzelhető lenne, a modern biológia számára ez termodinamikailag elfogadhatatlan. Ha egy normális sejt *képes lenne* visszafordulni, erre akkor is csak az életsiklus legprimitívebb sejtje, vagyis a trofoblasztsejt lenne képes. Innentől fogva tehát – eltekintve a spontán nemzés hibáitól, vagy a sejtek visszafordulásától – *a sejt differenciáció jelenségei, amelyek a ráksejtek eredetéért felelősek, csak akkor védhetők, ha a differenciálódásra serkentő inger különbözőképpen váltódik ki.*

Ennek következtében tehát egyszerű embriológiai tény, hogy a rosszindulatú daganatok malignus komponensében a legmalignusabb rák – a primer méh-chorionepithelioma – jelenik meg, ami a normál trofoblasztsejtek kontrollálatlan növekedését reprezentálja. A trofoblasztsejtek a diploid totipotens sejtől származnak, amely redukciós sejtosztódás révén haploid ivarsejteket hoz létre. Ennek bizonyítékai jól megfigyelhetők nyulaknál az anyából eltávolított, majd szövetkultúrába ültetett trofoblasztsejtek agresszív, rosszindulatú viselkedésében. Ezek a trofoblasztok természetesen ugyanolyan folyamatok révén keletkeznek, mint a többi trofoblaszt a terhesség során. Ez persze ugyanígy igaz a primer méh-chorionepithelioma trofoblasztsejtjeire is.

Fontos kihangsúlyoznunk azt a tényt, hogy leírásunk *bármely* trofoblasztsejt eredetére igaz, tulajdonképpen csak összefoglalja az embriológia általánosan elfogadott adatait. Nem hagyhatjuk, hogy a terminológia elhomályosítsa ezt a tényt. Tegyük még hozzá, hogy emlősök esetében kísérletesen bebizonyították, hogy a hímekben vagy a nőstényben az ivarsejtek osztódása aszexuálisan aktiválódik a következetes és elkerülhetetlen trofoblaszttermelés irányába.

Mivel a primer here-chorionepithelioma trofoblasztsejtjei megkülönböztethetetlenek a normális terhességi trofoblasztoktól (36, 37, 38), illetve a primer méh-chorionepithelioma trofoblasztsejtjeitől (39, 40), az az általános vélemény, hogy ezek a daganatok patológiailag (aszexuálisan aktivált) ivarsejtek osztódásából származnak, amelyek viszont a diploid totipotens sejt normális meióziséból erednek. Ez biológiailag és logikailag egyaránt elfogadható. Általában felismerhető, hogy a mindkét nemben előforduló *primer extragenitális* (nemi szerveken kívüli) chorionepitheliomák is olyan trofoblasztsejtekből állnak, amelyek azonos eredetűek a többi trofoblasztokkal, azaz szintén a haploid ivarsejtekből származnak (megtermékenyítés után, vagy aszexuálisan), amelyek ugyanúgy a diploid totipotens sejt meióziséval jöttek létre. Ez az alapelv egybecseng az axiómával, miszerint az azonosnak látszó sejtek azonos, korábban létező sejtektől erednek.

A ROSSZINDULATÚSÁG MÉRŐSZÁMA

Ha a rák egységes jelenség, amelyben különböző mértékben osztoznak az eltérő morfológiájú megnyilvánulási formák, az ismert rosszindulatú komponensek pedig a chorionepitheliomák, ebből az következik, hogy (I) a rosszindulatúság közvetlen összefüggést mutat a trofoblasztsejtek koncentrációjával, ugyanakkor fordítottan arányos a testi vagy szomatikus sejtek jelenlétével; (II) a rosszindulatú elváltozást alkotó trofoblasztsejtek képesek elrejtőzködni abban a szövetben, amelyben megjelennek, vagy ahová áttétet adnak. A heréből kiinduló chorionepitheliomák jó kiindulási pontot jelentenek a lehetőségek vizsgálatára. A Hadsereg Patológiai Intézetében Friedman és Moore (1946) több mint 900 hererákos eset szűrővizsgálatát végezték el. A következőkről számoltak be (41):

„A chorionepitheliomákhoz tartozó struktúrák (a tisztától a részleges chorionepitheliomáig) majdnem kétszer annyi áttétet adtak a nem chorionepithelioma jellegű daganatokhoz képest. A primer heredaganatok közül mindössze 0,4% bizonyult tiszta chorionepitheliomának, míg részlegesnek 6,4%. Az összes áttétnek ezzel szemben 27%-a volt chorionepithelioma eredetű.” (Ezt hangsúlyozni szeretnénk.)

Tehát nemcsak az fordulhat elő a trofoblasztoknál, hogy a kialakulás helyén nyíltan megmutatkoznak, majd az áttét helyén morfológiailag másodlagosan álcázzák magukat, hanem ennek a fordítottja is igaz lehet: a primer trofoblasztokat elfedik a testi sejtek, és csak a metasztázis helyén, az alacsonyabb reaktivitású szövetekben nyilatkoznak meg őszintén. A trofoblasztok elfedése, vagyis a testi sejtek reaktivitása a gazdaszervezet ellenálló képességének fokmérője. Ugyanakkor a kívülről jövő trofoblasztokkal szembeni rezisztencia elbukik, ha a rosszindulatúság fokozottabb. Tehát minél nagyobb a chorionepitheliomák (trofoblasztok) kifejeződése az áttétekben, annál nagyobb fokú a malignitás.

A KOMPETENS SEJT ÉS AZ ORGANIZÁCIÓ

Minden új sejt létrejötte egy kompetens sejt és egy organizáló stimulus együttállásának eredménye. Az új sejtek felbukkanása a sejt differenciáció következménye. E folyamat során az új sejttípus az individualizáció magasabb szintjére jut, míg a fejlődési

kompetencia alacsonyabb szintjére esik vissza. Ezen általánosítás alól nincs kivétel – még a ráksejtek között sem. A differenciált sejtek plasztikyszerűen formálhatók, de el is halhatnak, ugyanakkor soha semmilyen módon nem jöhet létre belőlük új sejtípus, leszámítva persze az előrehaladó sejt differenciálódást. A sejtek „visszafordulása” termodinamikai képtelenség; soha nem fordult elő, és soha nem is fog. A víz nem fog az emelkedőn fölfelé folyni. A ráksejt sem nem deformált, sem nem elhalt. Halált okozó képessége pontosan abban a tényben rejlik, hogy lényegében normális sejtről van szó – ennek ellenére az élőlényel mint egészszel csak térbeli és időleges, ám abnormális kapcsolatot tart fenn. Az uniformitáselmélet vagy trofoblasztézis egyszerűen elismeri ezt: (I) a ráksejt szerepet játszik az élelciklusban, ugyanakkor (II) ez a sejt az élelciklus legprimitívebb sejtje.

Bár a diploid totipotens sejtek, amelyektől a trofoblasztokat származtatjuk, nagy bőségben találhatóak a nemi mirigyekben, felvetődik a kérdés, hogyan kerülnek a nemi szerveken kívülre. A legtöbb modern patológus (42, 43, 44, 45, 46) felismerte, hogy léteznek úgynevezett ektopiás (rendellenes elhelyezkedésű) csírasejtek (diploid, totipotens sejtek). Bounoure (47) egy részletes monográfiában azt írja, hogy áttekintette azokat a megfigyeléseket és kutatási bizonyítékokat, melyek az ilyen sejtek egész szervezetben való szétszóródása mellett szólnak. Természetesen embriológiaiilag ezek nem mások, mint teljesen differenciált sejtek, amelyek – mint Arey megjegyzi (48) nem vesznek részt a szervezet felépítésében, hanem őrzik potenciájukat és kompetenciájukat a zigóta első osztódásaitól fogva. Különböző fokban differenciálatlan sejtek léteznek a testen belül, amelyek tartalékként szolgálnak a szöveti javításhoz és regenerációhoz. *Azonban csak a test teljesen differenciálatlan sejtjei képesek meiózisa, azaz a diploid totipotens sejtek.* Természetesen minden testi sejt diploid, ezek közül azonban csak a *teljesen differenciálatlanok* azok, amelyek totálisan potensek, vagyis *totipotensek* – azaz meiózisa alkalmasak. Az, hogy ezek a sejtek léteznek és funkcionálnak a testben, megmagyarázhatja primer nemi szerveken kívüli (extragenitalis) chorionepitheliomák előfordulását férfiaknál is olyan régiókban, melyek szöveti reaktivitása alacsonyabb. Ilyen például a tobozmirigy (49, 50) és az elülső mediastinum (a mellüreg középső része) (51, 52, 53, 54). Az egyértelműen megnyilvánuló trofoblasztsejteket helyesen tartjuk a trofoblasztsejtek őseinek: a diploid totipotens sejt redukciós osztódáson, vagyis meiózison megy keresztül, és létrehoz egy haploid ivarsejtet, amelyből vagy trofoblaszt fejlődik, vagy elpusztul.

A rák kialakulása (karcinogenezis) során tehát az organizáló stimulusra válaszul rendellenes *differenciálódási* folyamat indul be. (A primer méh-chorionepithelioma – a normális terhességi trofoblaszthoz hasonlóan –, bár eredeténél fogva pontosan ugyanazzal a differenciálódási képességgel rendelkezik, természetesen a rendellenes is tartalmazza). A differenciálódáshoz hozzátartozik a meiózis, a trofoblasztok következetes termelődésével, ha azonban ez rendellenes helyen (ectopiásan) történik, elkerülhetetlenül rák formájában jelentkezik – ez utóbbi rosszindulatúsága attól függ, hogy az ectopiás trofoblasztsejtekkel szembeni ellenálló képesség mennyire kifejezett. Az uniformitáselmélet alapján láthatjuk, hogy a rák *minden* megnyilvánulási formája pontosan ugyanabból a sejtípusból fejlődik, mint a chorionepitheliomák. Ezek egyforma sejteket termelnek: trofoblasztokat. Amint láthattuk, ezek a sejtek a rendellenes helyen is ugyanazt csinálják, mint normálisan: szétrágnak, behatolnak, és áttétet adnak.

Ahogy Greenstein (55) rámutat: „A rákkutatás egyik legfontosabb problémája az a kérdés, hogy miért adnak a primer tumorok áttéteket.” Ha a rák trofoblaszt eredetű, akkor választ kapunk a metasztázisok kérdésére: az életciklusban az *egyetlen* sejt a terhességi trofoblaszt, amely rendszeresen áttétet ad. Ezt teszi a befogadó anyai szervezetben a terhesség korai hónapjaiban (56, 57).

A rosszindulatúvá való differenciálódást beindító stimulusra jó példák a szexuálszteroidok, amelyek a terhesség normális lefolyása esetén indukálják a diploid totipotens sejtek meiózisát. Ha megvizsgáljuk a szteroidok viszonylag specifikus organizáló működését, akkor nyilvánvalóvá válik, hogy a legtöbb karcinogén szteroid, vagy a dietil-stilbösztrolhoz hasonlóan a szteroidok élettani tulajdonságaival rendelkezik. Bár a rák kialakulásának beindítása igen sokféle módon történhet, a végső, közös út mindig a kompetens sejt és az organizáló stimulus találkozásában végződik. A kompetens sejt minden esetben egy teljesen differenciálatlan sejt (diploid totipotens sejt), az organizáló stimulus pedig mindig rendelkezik valamilyen szteroid összetevővel.

A krónikus gyulladást kiváltó hatások szintén indirekt módon karcinogéneknek bizonyultak, mivel a krónikusan gyulladt területek feltűnően nagy kapacitással lokalizálják és koncentrálnak a szteroid nemi hormonokat, illetve egyéb anyagokat (58). Bizonyos vegyi anyagok azért okoznak indirekt módon rákot, mert károsítják a szteroidok szervezetben történő méregtelenítési folyamatát (59, 60). Speciális, igen behatárolt körülmények között a vírusok szintén bekapcsolódhatnak ebbe a közös útba, amely a rosszindulatúvá

differentiálódáshoz vezet, ahogyan ezt madaraknál* és rágcsálóknál megfigyelték. Virchow már kilencven évvel ezelőtt rámutatott, hogy nincsen stimulus, amely olyan képességet tudna előhozni egy szövetből, amelyet az nem örökölt. Általánosan elfogadott vélemény, hogy a rákkeltő vírusok szerepe csak előidéző, amely a szervezetből előhozza annak öröklött potenciálját; azonban *de novo* (újonnan) nem idézi elő ráksejt kialakulását.

ÖSZTROGÉNEK

Mivel a normálisan irányított diploid totipotens sejtek meiózist mindkét nemből a szteroid nemi hormonok organizáló működése indítja be, könnyen érthetővé válik az a nagy mennyiségű irodalom, amely az ösztrogének karcinogén hatásaival foglalkozik. Mindez összefüggésbe hozható az uniformitáselmélettel, sőt helyesen és teljesen megvilágítja a feltevést. A hely nem elegendő, hogy ezzel behatóbban foglalkozzunk, elégedjünk meg tehát annyival, hogy normál ösztrogének lényeges és alapvető szerepet töltenek be a rosszindulatú sejtek kialakulásában, rendes körülmények között erről ismerhetők fel a chorionepithelioma sejtelei is.

VÍRUSOK ÉS SZOMATIKUS MUTÁCIÓK

A vírusteóriákat az uniformitáselmélet magában foglalja mint specializált járulékos tényezőket** a malignussá alakulás kiváltásában. Marad azonban még a szomatikus mutációkkal foglalkozó hipotézis. Ez a feltevés semmit nem magyaráz meg, ráadásul nem sokkal több, mint önmagába visszatérő definíció: a rák a változás következménye; a változás pedig a mutáció. Ez a változás a testben vagy szómában megy végbe, tehát a rák szomatikus mutáció következménye. Másrészt viszont az uniformitáselmélet vagy trofoblasztézis magában foglal egy igen körülírt genetikai „mutációt”. Ez a „mutáció” a meiózisban fejeződik ki, amikor a következményes ivarsejtek osztódnak. A rendellenes helyen kialakuló trofoblasztsejtek (ráksejtek) megjelennek a szómában (test), ehhez

azonban meiózisa van szükség, vagyis a *test egyedülálló genetikai összekeveredésére*; éppen ebből következik a szó genetikai jelentése: *neoplazma* (=valódi daganat).

Még ha valaki kritikátlanul elfogadja a rák szomatikus mutációs hipotézisét (63) vagy vírusteóriáját (64), annak is döntenie kell, hogy az uniformitáselmélet ill. trofoblaszttezis, vagy másféle megközelítés mellett foglal állást. Utóbbi esetben viszont elkerülhetetlen, hogy a határozatlanul nagyszámú ismeretlen rákvírus és a hasonlóan sok szomatikus mutáció közül kiválassza azokat, melyek felelőssé tehetőek a ráksejtek kialakulásáért. Mindez azonban nem elegendő, mivel egyik hipotézis sem ad magyarázatot a normál trofoblasztok *in vitro* tapasztalt agresszív, rosszindulatú viselkedésére, valamint arra sem, miért van az, hogy ezek a sejtek a nem terhes szervezetben csak rák esetén vannak jelen.

MEIÓZIS

Láthatjuk tehát, hogy a diploid totipotens sejtek nemi szerveken kívüli szétszóródása mindennapos dolog. A rák mindenféle morfológiai megnyilvánulásának eredetét specifikusan egy vagy több ilyen diploid totipotens sejt meiózisa tulajdonítottuk; amely vagy amelyek következetesen termelik az ivarsejteket, utóbbiak alternatívája vagy a halál, vagy pedig az osztódás és a trofoblasztok termelése.

A normális reprodukció folyamán a trofoblasztok megjelenése *kizárólagosan* csak a diploid totipotens sejtek meiózisa révén történhet, a létrejövő ivarsejt folyamatos osztódásával (aszexuális vagy szexuális) termelődnek a trofoblasztok. Már csak egyetlen kérdés maradt megválaszolatlanul: ugyanezen a diploid totipotens sejten a nemi szerveken kívül is végbemegy a meiózis és a következményes trofoblaszttermelés?

Arnold már 1879-ben megfigyelte a rosszindulatú szövetekben az ivaros (meiotikus) sejtosztódást. Nagyjából húsz évvel később Farmer, Moore és Walker meiózisos (heterotípusos mitózisokat) figyelt meg a rosszindulatú tumorok szélén (65). 1929-ben Evans és Swezy írt a gyulladt testi szövetekben tapasztalható változásokról, amelyek „feltűnően hasonlítanak a meiotikus sejtosztódásra” (66). Hearne 1936-ban meiotikus

változásokat figyelt meg a metil-kolantrénnal kezelt szövetkultúrákban (67), Molendroff pedig ugyanilyen megfigyeléseket tett 1939-ben, az ösztroonnal kapcsolatban (68).

A diploid totipotens sejtek elszórva megtalálhatók testszerte. A meiózis szintén a testen belül megy végbe. A valódi trofoblasztsejtek szintén a testben találhatók – feltétlenül szükségesek a rosszindulatú elváltozásokhoz. Létrejöttük csakis az ivarsejtek osztódása révén valósulhat meg, amelyek a diploid totipotens sejt meiózisa során keletkeznek. Valódi trofoblasztsejteket a testen belül soha nem találunk, csakis a rák legrosszindulatúbb megnyilvánulásaiban – leszámítva persze a terhességet.

A megbeszélt jelenségek ismeretében már valóban nem jelenthet problémát az egyértelműen rosszindulatú sejtek létrejöttének magyarázata. Ha valaki viszont arra a kérdésre keres *valamilyen* választ, hogyan következik be a rendellenes helyen található (ectopiás) diploid totipotens sejtek meiózisa a megfelelő organizáló stimulusra, és miért nem gátlódik meg a trofoblasztokká történő differenciálódás, amikor trofoblasztsejtet rendellenes helyen csakis a rák megnyilvánulásaként találhatunk: egyértelműen bemutattuk, hogy trofoblasztok alkotják az elképzelhető legrosszindulatúbb rákot, ezeket azonban elfedhetik, álcázhatják a befogadó sejtek, szomatikus válaszuk révén, miközben megpróbálják megfékezni a trofoblasztok malignitását.

UNIFORMITÁSELMÉLET KONTRA EGYÉB KONCEPCIÓK

A modern onkológia kísérletesen bebizonyított tényei rendkívül nagy számban állnak rendelkezésünkre. Egyszerűen lehetetlen, hogy bármely egyértelműen meghatározott tézis megállhat, ha nincs összhangban – vagy legalábbis nem áll szemben – ezekkel a tényekkel. Csakis az uniformitáselmélet találja meg ezt az összhangot. Az uniformitáselméletet általánosságban és különösen a belőle levonható következtetéseket tanulságos összehasonlítani Herbert Spencer igazságkritériumaival – vagyis az ellenkezője elfogadhatatlanságával. Az uniformitáselmélet ellentéte vagy alternatívája az a feltételezés, hogy a rák morfológiailag eltérő megjelenési formái mind különálló biológiai jelenségek, melyek rosszindulatú komponensei különböznek az összes többitől. Ez szorosan véve több száz, alapvetően különböző ráksejtípust jelentene – ráadásul olyat,

amelyek a normális életciklusban nem fordulnak elő, éppen ezért spontán, újonnan keletkeznek. Nemcsak arra lenne tehát szükség, hogy a több száz különböző típusú ráksejt létezését bebizonyítsuk, hanem minden típus esetében még további altípusokat kellene keresnünk, amelyek a rosszindulatúság eltérő fokaiért tehető felelőssé az adott daganat evolúciójában. Noha egyetlen kémiai karcinogén is képes a rák legkülönbébb megnyilvánulási formáinak előidézésére, az uniformitáselmélettel ellentétes koncepciónak azt kellene bebizonyítania, hogy azok az okok, amelyek elő szoktak idézni valamit, mégsem szoktak. Ugyanezen az alapon a férfiakban előforduló, nemi szerveken kívüli chorionepitheliomában (amely megegyezik a primer méhben leírttal) megtalálható egyértelmű trofoblasztsejtek esetében is a biológiával ellentétes következtetéseket kellene levonni, hogy egy sejtből nyilvánvalóan eredő sejtek mégsem onnan származnak. Az uniformitáselmélettel ellentétes *minden* másféle hipotézis logikai tagadása abból adódik, hogy a ráksejtek azonosságát támasztja alá minden kísérletes bizonyíték, az eddig vizsgált több mint húsz tényező mindegyike esetében.

Az uniformitáselmélet úgy tartja – a vele ellentétes hipotézissel szemben –, hogy a rák minden megnyilvánulási formájában azonos a malignus komponens; ez a komponens nem spontán módon keletkezett, hanem az életciklus legr primitívebb sejtjét reprezentálja; ez a sejt nem a sejtek „visszafejlődése” folytán keletkezett, hanem differenciálódással; az eltérő megjelenési formákért a külső körülmények felelősek, vagyis a szövetek rendellenes helyen előforduló trofoblasztokkal szembeni rezisztenciája; a rosszindulatúság kifejeződése nagy vonalakban attól függ, hogy a trofoblasztok hatására mennyire torzultak el a testi szövetek – ez az, ami a morfológiában tükröződik, és amelyből a szövettani diagnózis kiindul.

Logikailag is egyértelmű, hogy az uniformitáselmélet és a trofoblaszttezés egymás szinonimái: a rák legmalignusabb megnyilvánulási formája (a chorionepithelioma) olyan sejtekből épül fel, amelyek lényegében megegyeznek a terhességi trofoblasztokkal.* Ha tehát a rák egységes jelenség, akkor a különböző morfológiájú formák mindegyikének trofoblaszt eredetűnek kell lennie; ha két egység azonos egy harmadikkal, akkor egymással is azonosnak kell lenniük.

Végezetül kijelenthetjük, hogy félreteszünk minden bizonyítékot, amely a rák egységes vagy trofoblaszt eredete mellett szól, ha csak egyetlen olyan adattal, kísérleti ténnyel vagy tudományos érveléssel találkozunk, amely elfogadható alternatívát kínál

tézisünk helyett. Szívesen vennénk bármely más elfogadható magyarázatot azzal a ténnyel kapcsolatban, melyet számos tudós leírt az elmúlt fél évszázadban: a valódi trofoblasztok (chorionepitheliomák) kiindulási helyükről áttétet adnak, ám a másodlagos helyen már adenocarcinoma (mirigyhámrák) képében, vagy más megjelenési formában tűnnek fel (69, 70, 71). Ennek a fordítottjával is gyakran találkozunk (72). Ezenkívül az egyértelmű megjelenésű trofoblasztokról (chorionepithelioma) gyakran leírják azt is, hogy észrevétlenül adenocarcinomákba vagy szarkómákba mennek át. A chorionepitheliomákról szóló átfogó monográfiájában Park és Less 1950-ben így írt:

„Kétségtelen, hogy a here chorionepitheliomáinak számos metszetében a jellegzetes trofoblasztok sok esetben észrevétlenül összeolvadtak azokkal a differenciálatlan szövetekkel, amelyek gazdai eredete soha nem volt kérdéses.” (73)

A TROFOBLASZTOK ÉS A HASNYÁLMIRIGY

John Beard, az Edinburghi Egyetem embriológiatanára először 1902 júniusában publikált a rák trofoblaszttézisével kapcsolatban (74). 1905 februárjában arról számolt be – embriológiai alapon –, hogy a hasnyálmirigy enzimeit szemben állnak a trofoblasztokkal (75); néhány évvel később pedig specifikusan kimutatta, hogy a rák- vagy trofoblasztsejtek speciális antitripszinszerű anyagokkal védik meg magukat a hasnyálmirigyenzimekkel szemben (76). A tripszininhibitorok előfordulását a rákszérumokban – az elmúlt negyven év alatt – több mint tizenöt különböző kutató leírja (77–92), bár nem a trofoblaszttézis összefüggéseiben belül.

Krebs, Krebs és Gurchot először 1947-ben mutatta ki a kimotripszin és a rosszindulatú (vagy trofoblaszt) sejtek szembenállását (antitézisét) (93). 1948-ban Clark, Clifton és Newton megerősítette a daganatsejtek specifikus tripszinellenes tulajdonságát, és a jelenség diagnosztikus és prognosztikus célú felhasználását javasolta. West és Hilliard 1949-ben, 3000 rákos beteg szérumának vizsgálata után arról számolt be, hogy a rosszindulatú sejtek specifikusan szemben állnak a kimotripszinnel. Szerintük egy előrehaladott rákos beteg esetében a szérumban található összes (átlagos mennyiségű) kimotripszin-inhibitor semlegesítésére 15 gramm kristályos kimotripszinre lenne szükség –

egyszeri dózist feltételezve. Ők javasolták azt is, hogy a szérum specifikus anti-kimotripszin titerét használják fel prognosztikus és szükség esetén diagnosztikus célra (88, 91).

Figyelemre méltó, hogy West és Hilliard, valamint sokan mások is kvantitatív (mennyiségi) kapcsolatot véltek felfedezni a ráksejtek koncentrációja és a specifikus kimotripszin-inhibitor titere között. Megfigyelték, hogy a titer csökken a rosszindulatú daganat sebészi eltávolítása után, majd a kiújulást követően ismét emelkedik. A rákos szérum tripszinellenes tulajdonságai nemcsak a ráksejtek és a hasnyálmirigyenzimek ellentétét bizonyítják, hanem további bizonyítékokkal szolgálnak a rák uniformitásával, tehát trofoblasztézisével kapcsolatban.

Mivel a rosszindulatú sejt nem spontán keletkezik, hanem az életciklus normális részét képezi, amelyben a legprimitívebb sejt szerepét tölti be, minden organizmus saját terhessége alatt elpusztítja a rák sejtjes hasonmásait. Ez a pusztítás a hasnyálmirigy enzimek – a kimotripszin és az amiláz – révén valósul meg.

Ha egy emlős szervezetben ez nem sikerül, akkor a terhességi trofoblasztok elszaporodnak, és létrejön a chorionepithelioma (94). Ha csak részlegesen működik, akkor jön létre a terhességi toxémia (95), és/vagy a mola hydatidosa (üszögterhesség), amely rendellenesen magas chorio- (trofoblaszt eredetű) gonadotropin-kiválasztáshoz társul. Éppen ebből következik, hogy az üszögterhesség a legtöbbször terhességi toxémiával párosul, míg a későbbi chorionepithelioma rizikója 2000–4000-szer nagyobb mola-, mint normális terhesség után (96). Arra a kérdésre, hogy „miért gyógyíthatók sokkal jobban azok a choriocarcinomák, amelyeket üszögterhesség előzött meg?”, Park és Lees (96) adja meg a választ, akik szerint a korábbi mola hydatidosa legalább részben sikeres ellenállást reprezentál az anya részéről a trofoblasztokkal szemben.*

Hogy a primer méh-chorionepithelioma néhány héten belül kialakul és megöli a páciens, annak az az oka, hogy ez a legrosszindulatúbb daganattípus, ami egyszerűen a normál trofoblasztsejtek *hyperplasiájának* (sejtszaporodás) fogható fel, amelyek felszabadultak a külső gátló tényezők alól – ugyanígy a nyúltrofoblasztok is az *in vitro* szövetkultúrákban, kiszabadulva az anyai környezetből, agresszív, rosszindulatú viselkedést tanúsítanak.

Jól megalapozott tény, hogy (I) a cukorbeteg terheseknél jócskán megnövekedett a terhességi toxémiák előfordulási gyakorisága; (II) az ilyen toxémiák súlyossága közvetlenül attól függ, hogy mennyire szaporodtak túl a trofoblasztsejtek, és mennyire nőtt meg az általuk termelt choriogonadotropin mennyisége; (III) a jelenség része a hasnyálmirigy nem inzulin elégtelensége; (IV) a terhességi toxémiára való hajlam már öt évvel a diabétesz klinikai megjelenése előtt is megfigyelhető (97, 99); (V) az ilyen terhességi toxémiákban alkalmazott szexuáliszteroidok gyakran javítanak az állapoton; (VI) ez a javulás pedig a vizelettel történő choriogonadotropin-kiválasztás csökkenésével arányos.

Ezek a szexuáliszteroidok az ösztrogénhez hasonlóan mérséklék a trofoblasztok szaporodását a normál és a toxémiás terhességekben is, ennek köszönhető a vizelettel kiválasztott chorio- (citotrofoblaszt) gonadotropin csökkent mennyisége. Kullander 1948-as megfigyelései szerint primer méh-chorionepitheliomában alkalmazott stilbösztrol hatására bekövetkező klinikai javulás szignifikánsan párhuzamos a choriogonadotropin csökkent mennyiségével a vizeletben (100). Bár Kullander nem gyógyította meg pácienseit, amíg a stilbösztrol csökkentette a choriogonadotropin termelődését, állapotuk javult.

Gyakran megfigyelhető, hogy a terhesség alatt ösztrogén vagy tesztoszteron adásával a choriogonadotropin-termelés akár annyira is lecsökkenthető, hogy mind az Ascheim–Zondek-teszt, mind annak Friedman-féle módosítása negatívvá válik.

A rosszindulatúság kritériumainak felsorolása közben Oberling és Woglom így ír: „Mindezek felett áll a vakmerő függetlenség, amit autonómiának neveznek.” (101) Tulajdonképpen nincs még egy olyan tulajdonság, ami annyira jellemző lenne a ráksejtekre, mint az autonómia; *de még a rák legrosszindulatúbb megjelenési formájánál is lehetséges, hogy a trofoblasztsejtekre valamelyes hatás gyakorolható a szexuáliszteroidok segítségével – éppúgy, mint a normális terhességi trofoblasztok esetében.*

Ha a rák trofoblaszt eredetű, és mint ilyen, egységes jelenség, akkor a szteroid nemi hormonoknak nemcsak a terhességi trofoblasztok növekedését kellene gátolniuk, illetve a chorionepitheliomáét, hanem a rák összes többi megjelenési formáját is. Pontosan ez lenne a helyzet, ha a szexuáliszteroidok képesek lennének eljutni minden helyre, minden rosszindulatú sejthez. Ha ez lehetséges volna, akkor ezek a hormonok éppúgy gátolnák

az emlőrákot, mint a prosztatadaganatot, vagy azok csontáttéteit. Morfológiailag a primer emlőrák és a prosztatarák közötti különbség sokkal kevésbé számottevő, mint ezek eltérése a primer chorionepitheliomától.

A méhlepény, a prosztata, valamint az emlőmirigy egyaránt képes a szteroidok szelektív lokalizálására; így az ezeken a területeken található trofoblasztok hasonlóan reagálnak az injekcióval bejuttatott szteroid nemi hormonokra. A prosztata és az emlő tumorai esetében az élettanilag antagonisztikus szteroidok alkalmazása racionális, mivel ennek hatására a daganat szomatikus összetevői elsorvadnak. Tehát a gyógyhatás attól függ, hogy a tumor *szomatikus* elemei képesek-e felvenni a szteroidot, ahogyan a prosztata és az emlőmirigy csontáttétei például igen, így specifikusan reagálnak az ösztrogénre és a tesztoszteronra, külön-külön. Ez a kezelhetőség azonban a malignitás fokozódásával sajnos elvész, mivel a csontmetasztázisok szomatikus összetevői is csökkennek. Az efféle csökkenés nem közvetlenül a rosszindulatúság következménye, hanem közvetett módon azért áll elő, mert elvesznek azok a specifikus szomatikus sejtek, amelyekhez a szteroidok képesek eljutni. Erre utal az a tény is, hogy bár a méhlepényben megmaradnak a lokalizálni képes szomatikus elemek, a mérhetetlenül szaporodó rosszindulatú chorionepithelioma-sejtek elnyomják ezeket.

Látjuk tehát, hogy a rák uniformitás-alapelveibe a nemihormon-kezelés is belefér, a rákkezelés *minden* más hatékony formájával egyetemben. Ráadásul az uniformitás-alapelvnek köszönhetően a szteroid nemi hormonok alkalmazása értelmet is nyer.

Miután azonosítottuk a nem inzulin hasnyálmirigy-elégtelenség szerepét a terhességi trofoblasztsejtek elszaporodásában – amely túlnövekedés azonban jól megközelíthető szteroid nemi hormonokkal –, felvetődik még két kérdés: (I) milyen természetű a hiányzó hasnyálmirigyfaktor, és (II) ennek a faktornak a hiánya összefüggésben áll *minden* trofoblaszt elszaporodásával? Körülbelül fél évszázaddal ezelőtt John Beard (102–119) összefüggést talált a magzati hasnyálmirigy kezdeti működése – amelyet a mirigyben megjelenő zimogén granulumok megjelenése jellemez – és a trofoblasztok (vagy törzsfejlődésbeli rokonaik) kirobbanó elfajulása között. Széles körű összehasonlító tanulmányok igazolták feltevését, miszerint a normális terhesség lefolyása során a hasnyálmirigy enzimeji felelősek a trofoblasztsejtek működésének kontrollálásáért, valamint a terhességi trofoblasztok vagy homológjaik végső elpusztításáért. Beard valójában annyira körültekintően végezte vizsgálatait, hogy már fél évszázaddal ezelőtt

kijelentette: a terhesség 56. napján az emberi citotrofoblasztsejtek hirtelen degeneráción mennek keresztül. Munkája után mintegy harminc évvel felfedezték a trofoblasztsejtek által termelt choriogonadotropint, amellyel kapcsolatban csak nemrég – a megfelelő kvantitatív technikák birtokában – sikerült egyértelműen kimutatni, hogy a hormon terhesség alatti, összetett kiválasztási görbéje (102) tökéletesen egybevághat azzal a görbével, amit John Beard fél évszázaddal ezelőtt megjósolt.

Ha a vizelettel kiválasztott choriogonadotropin mennyisége nem csökken az emberi terhesség 56. és 70. napja között, akkor szükségszerűen chorionepitheliomáról van szó. Ha a terhességben a choriogonadotropin-szint emelkedése meghalad egy bizonyos mértéket, és ez a hasnyálmirigy működészavarával párosul, ismét csak chorionepithelioma a diagnózis.

Ha a hasnyálmirigy proteázainak (fehérjebontó enzimek) ellentétes működését nézzük a trofoblasztsejtekkel szemben, akkor azonnal nyilvánvalóvá válik, miért párosul mind a rák, mind a terhesség magas tripszin- és kimotripszin-inhibitor titerrel: úgy is mondhatnánk, hogy az antitézis kétirányú utca.

Ha tehát a hasnyálmirigy enzimeji ellentétesek a ráksejtekkel, ha ugyanúgy ellenállnak a ráksejteknek, mint ahogyan a ráksejtek ellenállnak nekik (a specifikus tripszininhibitorok révén), akkor hogyan fordulhat elő rák magában a hasnyálmirigyben? Miért van az, hogy a rák nemcsak primeren érintheti ezt a mirigyet, hanem másodlagosan is, az egyéb daganatok áttéteinek vagy közvetlen ráterjedésének köszönhetően?

A hasnyálmirigy proteázai a mirigyen belül *inaktív* zimogének formájában találhatók. Ezek mindaddig nem konvertálódnak át a megfelelő aktív enzimekké, amíg nem találkoznak a vér vagy a vékonybél kinázenzimjeivel. Akkor viszont – kérdezhetnénk – miért nem ellenáll a vékonybél a rákkal szemben? Woglom egyértelműen megválaszolja ezt a kérdést Raab cikkének kommentárjában (120, 122, 123):

„A rosszindulatú betegségek patológiájának egyik legmeglepőbb sajátossága, hogy a patkóbélben (a vékonybél kezdeti szakasza) szinte egyáltalán nem fordul elő rosszindulatú daganat, viszont a tápcsatornában továbbhaladva, a kérdéses szakasztól egyre távolodva, fokozatosan nő a gyakorisága.”

Figyelemre méltó, hogy a vékonybél nemcsak a primer tumorokkal szemben tűnik ellenállónak, hanem az áttétekre is immunisabb. A gyomor pyloricus végén növekedhet

egy kifejezetten rosszindulatú daganat, néhány milliméterre a patkóbéltől, azonban William Boyd rámutat: „A patkóbélre a daganat sohasem terjed át, megáll a pylorus végénél. Ugyanakkor a szomszédos szervek közül a máj és a hasnyálmirigy gyakran érintett.” (124) A rosszindulatú daganatok gyakorisága a vékony- és vastagbél közötti átmenettől kezdve megnövekszik.

A hasnyálmirigy enzimeji normális esetben nem fordulnak elő aktív állapotban a véráramban, pedig a vér optimális pH-t biztosít a működésükhöz. A szérum amiláz- és tripszinszintjének meghatározása azonban rutin klinikai vizsgálatnak számít – különösen a hasnyálmirigy betegségeiben.

A HASNYÁLMIRIGY ÉS A KARCINOGENEZIS

Az a tény, hogy terhességre sor kerülhet a hasnyálmirigy enzimeinek normál koncentrációja mellett is, arra utal, hogy a trofoblasztok valamennyi ideig képesek ilyen körülmények között is létezni. Emlékezzünk vissza, hogy az ilyen trofoblasztok (I) korlátok közé vannak szorítva a terhesség 56. napjáig, ezt követően nem sokkal pedig szinte teljesen elpusztulnak, (II) az implantáció *azután* következik be, hogy a trofoblasztok körülbelül négy napig a befogadó szervezetén kívül növekedtek anatómiailag.

A trofoblasztok el vannak látva saját antitripszinenzimekkel, amelyek megvédik őket a hasnyálmirigy proteázaival szemben. Ahogyan már láttuk, *a karcinogenezis alapvetően ugyanolyan mechanizmusok révén megy végbe, mint a terhességi trofoblasztok termelődése*. Ha egy szövetet elhúzódóan karcinogén hatásnak teszünk ki, akkor ennek eredményeként légzési mechanizmusai tartósan alacsony szintre esnek vissza (125). Ennek következtében jelenhetnek meg és maradhatnak fenn az érintett szövetben a rendellenes előfordulású trofoblasztsejtek. A trofoblaszt- vagy ráksejt független a gazdaszervezet légzőrendszerétől, anyagcseréje szükségszerűen anaerob, tehát szabad oxigén jelenlétében is (an)aerob glikolízist (glükózlebontást) folytat (126). A trofoblaszttezis megmagyarázza a régóta ismert tényt, hogy a trofoblasztok és a ráksejtek anyagcseréje azonos (127, 128, 129): a nyilvánvalóan anaerob rendszer szükségszerű velejárója egy olyan primitív parazita sejtnak, mint amilyen a trofoblaszt- vagy ráksejt.

Ha a rákot kísérletesen kivonjuk egy normál laboratóriumi állatból, akkor az elváltozás többnyire nem ad áttétet, mérete azonban növekszik, felépítését tekintve pedig majdnem kizárólag szomatikus összetételű. Ebből adódik a mesterségesen kiváltott vagy átültetett állati tumorok csökkent tudományos értékelhetősége a kemoterápiás szerek tanulmányozása során. Az ilyen tumorok biológiailag gyakorlatilag jóindulatúnak tekinthetők. Mivel a trofoblasztok a terhesség korai fázisában rendszeresen és normálisan adnak áttéteket, végül metasztázisokat várhatunk minden „kiteljesedett” ráktól.

Míg egy kevésbé malignus növedék (elsősorban szomatikus daganat) végül kiváltható elégséges karcinogén stimulus segítségével, még normális hasnyálmirigy-funkció mellett is, addig a nagyon rosszindulatú elváltozások megjelenéséhez legalább viszonylagos hasnyálmirigy-elégtelenségre van szükség, hogy érvényre juthasson az antitripszin- és antikimotripszin-enzimek magas titere.

Az, hogy a rendellenes előfordulású trofoblasztok beindítása legtöbbször nagy nehézségekbe ütközik – függetlenül a hasnyálmirigy elégséges működésétől –, jól látható abból is, hogy a nem chorionepitheliomák megjelenését az emberekben gyakran többéves latens periódus előzi meg. Ezzel szemben a már meglévő terhességi trofoblasztokból kiinduló chorionepitheliomák esetében a gazdaszervezet elpusztítására sokszor néhány hét is elegendő.

Annak a mértéke, hogy a test mennyire képes ellenállni a rosszindulatú elváltozásnak, jól tükröződik a tényben, hogy mindössze kétféle sejt differenciálódás létezik: a diploid totipotens sejt meiózisa, majd az abból származó ivarsejtek osztódása. Így osztódik egy jóindulatú sejt egy rosszindulatúvá. Ez magyarázatot ad a rosszindulatú átalakulás hirtelen, „minden vagy semmi” jellegére is, valamint az átmeneti sejtek hiányára.

A RÁK MINT ÖSSZETETT SZÖVET

A rosszindulatú elváltozás összetett szövet, amely (I) trofoblasztokból plusz (II) szomatikus elemekből áll. Az elváltozás rosszindulatúsága közvetlen összefüggésben van

a trofoblasztok koncentrációjával, ugyanakkor fordítottan arányos a testi összetevők mennyiségével. A normális méhlepény szintén összetett szöveteket reprezentál, amelyben a trofoblasztok az életciklusnak megfelelő feladatot látnak el. A méhlepény rosszindulatúságához hasonlóan a chorionepitheliomák malignitása is a trofoblaszt-koncentráció függvénye, tehát a rosszindulatú elváltozások esetében is a rendellenes helyzetű trofoblasztok koncentrációja szerint változik a malignitás. Az egyetlen alapvető különbséget az jelenti, hogy az utóbbi esetben a trofoblasztsejteket morfológiailag elrejtik az ellenálló testi sejtek. Ez alól kivételt képeznek a legrosszindulatúbb, nemi szerveken kívüli chorionepitheliomák.

Egy szövet csak akkor lehet rosszindulatú, ha összetett. A rosszindulatúság ellentétes kapcsolatot jelent a sejtek között, ebben különbözik a jóindulatúságtól. Ez egyszerűbben kifejezve azt jelenti, hogy a rosszindulatú daganat tartalmaz egy jóindulatú daganatot plusz egy rosszindulatú komponenset. Éppen ez az oka, hogy a legnagyobb méretű daganatok általában a legkevésbé rosszindulatú megnyilvánulási formák, míg a legkisebb méretű daganatok a legmalignusabbak. Mivel a trofoblasztok normálisan is adnak áttétet, a legrosszindulatúbb, ugyanakkor legkisebb méretű daganatok adják a legtöbb metasztázist. Így az adott tumor rosszindulatúságának csökkenése vagy növekedése nem a daganatsejtek végtelen variációjának és spontán generációjának függvénye, hanem **AZ ÁLLANDÓ ROSSZINDULATÚ KOMPONENS** mennyisége csökkenésének vagy növekedésének kifejeződése. Ahogyan ennek a komponensnek az antitézise határozza meg az elváltozás rosszindulatúságát, úgy felelősek a szomatikus komponensek a jóindulatúságért.

LEUKÉMIA

A leukémiák esetében a konstans rosszindulatú komponens (trofoblaszt) a lymphopoeticus (lymphoid sejtvonal) vagy myelopoeticus (myeloid sejtvonal) szövetek jelentik. Az efféle szövetek reakciója a malignus komponenssel a *szomatikus* fehérvérsejtek különböző érettségi fokú képviselőinek szaporodását eredményezi. Ez megfelel a nyél nélküli tumorok daganatképzésének. Így tehát az uniformitáselmélet

esetében – eltérően a vele szemben álló koncepciótól – nem jelent ellentmondást az a tény, hogy a legrosszindulatúbb leukémiafázis (aleukémiás leukémia) alacsony fehérvérsejtszámmal jár együtt. Ez a fázis azért a legrosszindulatúbb, mert a szomatikus sejtek (vérsjtképző szövetek) elveszítik ellenálló képességüket, ezért a rendellenes helyzetű trofoblasztok elpusztítják őket. Ebből kifolyólag az aleukémiás vagy leukopeniás (csökkent fehérvérsejtszámmal járó) fázis gyakran terminális, ami a súlyosan leukémiás vagy leukocitózissal (magas fehérvérsejtszámmal) járó fázist követi.

TROFOBLASZTHORMONOK

A trofoblaszthormon, vagyis a choriogonadotropin meghatározásának klinikai felhasználása széles körben elterjedt, mivel diagnosztikus értékű, ugyanakkor a terápiás válasz megítélésére is elfogadott a legrosszindulatúbb rákok – a chorionepitheliomák és bizonyos más daganattípusok – esetében. A hormon elválasztása közvetlenül függ a daganat malignitásától, tehát egyenesen arányos a trofoblasztsejtek koncentrációjával.

1944-ben Roffo (131) arról számolt be, hogy egyforma gonadotropint talált mind az ezer, általa megvizsgált rákos páciens esetében, míg a kontrollok vérében és vizeletében ilyen nem sikerült kimutatnia – kivéve természetesen a terheseket. 1946-ban Krebs és Gurchot (132) azonosította, hogy a Roffo-féle gonadotropin trofoblaszt eredetű. 1947-ben Beard, Halperin és Liebert megerősítette a korábbi feltételezéseket, és a jelenség gyakorlati felhasználására biztatott (133). Az említett tanulmányokat megelőzően számos elszórt közlemény tett említést a rákos betegek szérumában és vizeletében található choriogonadotropinról – azonban az uniformitáselmélet kontextusa nélkül. Zondek szerint a hormon a nemi szervek daganatában szenvedő nők 82%-ában kimutatható a vizeletből, míg a nem nemi szerv eredetű tumoroknál ez az arány 36% (134, 135). Öt évvel később Zondeknek lehetősége nyílt eredeti vizsgálatait kiterjesztésére (136), amelyet azonban mások is megerősítettek (137, 138, 139).

Fontos megemlítenünk, hogy Zondek és mások munkája is eredetileg azon a téves feltételezésen alapult, hogy a hormont az agyalapi mirigy elülső lebenye termeli. Még azután is, hogy a szövétkultúra-vizsgálatok bebizonyították a hormon trofoblaszt eredetét,

úgy gondolták – tévesen –, hogy Ascheim–Zondek- vagy Friedman-teszttel való kimutatása a rákosok vizeletében valamilyen megmagyarázhatatlan betegség megmagyarázhatatlan jele. Csakis az uniformitáselmélet vagy trofoblasztézis összefüggései elegendőek ahhoz, hogy teoretikusan is igazolják, miért vonható ki a kevésbé súlyos daganatokban szenvedők vizeletéből ugyanaz a hormon (choriogonadotropin és syntitialis szteroidok), ami a súlyos rákosok esetében megjelent.

Így – a több mint húsz ismert tényező mellett – már egy hormont is találtunk, amely a rák különböző megnyilvánulásainak azonossága és egyúttal specifikus trofoblaszt eredete mellett szól. *A rosszindulatú daganatok további azonos tulajdonságai mellett* tehát látjuk, hogy a trofoblaszt eredetű hormonok előfordulása is egyre gyakoribb a daganatos elváltozás rosszindulatúbbá válásával. A valódi chorionepitheliomák akár 1 000 000 NE choriogonadotropint is kiválaszthatnak 24 óra alatt, míg a kevésbé malignus daganatok – amelyekben a trofoblasztsejtek nem ismerhetők fel – esetleg csak 50 egységnyit.

DIAGNOSZTIKUS MEGFONTOLÁSOK

A rákteszteknek alapvetően két formáját különböztetjük meg: (I) az indirekt tesztek olyan anyagok detektálásával függenek össze, amelyeket a *testi sejtek* termelnek a daganatok jelenlétében, míg (II) a direkt tesztek maguk a daganatsejtek által termelt anyagok kimutatásán alapulnak. Noha a specifikus szomatikus elváltozás egyértelmű összefüggést mutathat az egységes stimulussal, ez az összefüggés soha nem lehet igazán specifikus, mivel nyilvánvalóan nincsen olyan *specifikus* reakció, amely csak a rák- vagy trofoblasztsejtek jelenlétében fordul elő, és más hatás nem válthatja ki.

Az indirekt tesztek korlátozott értékelhetősége jól demonstrálható a gyakorlatban. A megbízható és általánosan elfogadott szérum- vagy vizeletesztek csak direkttek lehetnek, ilyen az Ascheim–Zondek-teszt, valamint ennek számos módosított változata. Ahogyan rengeteg indirekt tesztet kipróbáltak, majd elvetettek a terhesség diagnózisával kapcsolatban, ugyanúgy több száz ráktesztet is kipróbáltak, illetve elvetettek. A terhesség, vagy rák kimutatásával foglalkozó tesztek közül csakis azok maradtak fenn, amelyek *direkt* meghatározáson alapulnak, megpróbálnak azonosítani egy olyan anyagot, amely csakis a

rák és a terhesség esetén fordulhat elő: ez pedig a trofoblasztsejt hormonja. Mivel a rák is trofoblaszt eredetű, annak legrosszindulatúbb megnyilvánulása – a chorionepithelioma – jól megközelíthető a direkt teszt segítségével. Tulajdonképpen annak a lehetősége, hogy kidolgozzunk egy indirekt vagy direkt ráktesztet, attól függ, hogy a rák egységes jelensége.

A trofoblaszt- vagy uniformitáselmélet hatékony klinikai megközelítése attól függ, ki tudunk-e fejleszteni valamilyen egyszerű, megbízható és nagy hatékonyságú kvantitatív tesztet a trofoblasztsejtek termékeinek meghatározására.

Amióta felismertük a choriogonadotropin jelenlétét minden rákban szenvedő páciens esetében, elég nehézkesnek találjuk a precíz, kvantitatív choriogonadotropin-meghatározás evolúcióját a kevésbé rosszindulatú daganatokban szenvedőknél. Ha figyelembe vesszük, hogy a férfiak chorionepitheliomája esetében a choriogonadotropin szintje akár 1 000 000 NE is lehet, míg a kevésbé rosszindulatú áttétes hererákoknál – amelyek biológiailag még mindig malignusabbak a legtöbb nemi szerveken kívüli daganatnál – ez a mennyiség ugyanannyi vizeletben kevesebb mint 50 NE, akkor nyilvánvalóak a még ennél is kevésbé rosszindulatú, nem nemi szerv eredetű tumoroknál jelentkező fizikai nehézségek.

A rák gyakoribb megnyilvánulásaiban szenvedő páciensek vizeletéből a szerzők igen aktív choriogonadotropin preparátumokat készítettek, majd azokat az összegyűjtött vizeletből a Claeson, Hogberg és Westman által 1948-ban leírt módszer segítségével kristályosították (140). Felismertük, hogy a syncytiotrophoblastok specifikus szteroid hormonjai szintén fontos lépcsőfokot jelentenek a sikeres diagnosztikus technikák kidolgozása felé vezető úton. Ezeket a szteroid hormonokat azonban még nem tanulmányozták olyan intenzíven, mint a choriogonadotropint, melyről kiderült, hogy egy glükoprotein, amely 18%-nyi acetil-glükózamin-digalaktóz poliszacharidot tartalmaz.

Számos, trofoblaszthormonokon alapuló ráktesztet tanulmányoznak jelenleg is annak érdekében, hogy kidolgozzanak valamilyen sikeresen alkalmazható, praktikus kvantitatív módszert, amely általánosan felhasználható.

KLINIKAI MEGFONTOLÁSOK

Összetett szövet lévén, a rák szomatikus komponensei számos betegséget reprezentálnak; az állandó malignus összetevő viszont egy betegséget; összességében pedig egy általános betegség lokális megnyilvánulásáról van szó. Mivel a klinikusok nézőpontja szükségszerűen emberközpontú, többnyire úgy tekintenek a rákra, mint egy betegsősorozat szomatikus fázisára. Másrészt viszont, ahogyan Oberling és Woglom találóan kifejezte: „Az empiristák számára a rák egy betegség, és csakis egy betegség.”

A klinikusok és a kutatók általában egyetértenek abban, hogy a rosszindulatú daganat által létrehozott szomatikus (testi) vagy anatómiai változások visszafordíthatatlanok. A sebészi kiirtás vagy a sugárzó energia nem szelektív kauterizáló (égető) hatása elpusztíthatja a primer tumor összetett szövetét. Az a bizonytalan remény viszont, hogy valamilyen anyag egy kifejlődött rosszindulatú daganat „visszafordulását” okozza normális szövevé, tudományosan tarthatatlan. A tumor fizikai destrukciója mellett egy primer faktor javíthatja a daganat gazdaszervezetre gyakorolt hatásán. Ez pedig a tumor állandó malignus komponensének növekedésgátlása vagy destrukciója. A rosszindulatú komponens szelektív eltávolítása nem változtatja meg a már kialakult szomatikus elfajulást, nem befolyásolja a daganat szövettani felépítését, leszámítva a kifejezetten malignus, anaplasztikus formákat. Ez utóbbiaknál a szövettani és alapvető változások előre látható folyamaton mennek keresztül: a kötőszöveti elemek felszaporodása kézzelfogható rostos átalakulást, fibrosist eredményez.

Az előrehaladott és jól szervezett elváltozásoknál szabály, hogy a lehetséges változások nem drámaiak. Ha a malignus összetevőt eltávolítják, a szomatikus komponens nagyjából változatlan marad, vagy kismértékben jóindulatú tumornövekedést mutat. Mivel a rosszindulatú daganat sejtjei közül egyik sem „beteg” vagy patológiás, hanem a sejtciklus normál sejtje, a rák önmagában nem produkál „toxikus hatásokat”. Halálos mivolta elsősorban fizikai jellegű, a normális trofoblasztok normális működéséből adódik, csak abnormális térbeli viszonyban.

A rák tehát mindenekelőtt természetes jelenség, amely végső soron a testet támadja meg, visszafordíthatatlan változásokat okozva. Ha a rosszindulatú elváltozás állandó rosszindulatú komponensének eltávolításától várható hatásokra vagyunk kíváncsiak, akkor azt mondhatjuk, hogy az aktuális tumordestrukció mellett nincsen olyan rosszindulatú

daganat, amely spontán visszafejlődne, tehát nem képzelhető el, hogy egy igen malignus elváltozás kevésbé rosszindulatú, hegesedő formába menjen át, vagy hogy bárki több mint öt évvel túléljen egy igen agresszív, operálhatatlan rosszindulatú daganatot. Sokkal érdekesebb megvizsgálni a trofoblaszt- vagy uniformitástézis klinikai vonatkozásait abban a több ezer esetben, amelyben a gazdaszervezet képes volt ellenállni és évekig együtt élni a ráksejtekkel.

Melyek azok a faktorok – sejtek, szövetek, vagy váladékok –, amelyek elősegíthetik ezt a fajta ellenálló képességet? Mi készíti a diabéteszes terhesekben a trofoblasztsejteket elszaporodásra, a normális inzulinpótlás ellenére? Miért növekszik a hasnyálmirigy specifikus kimotripszin- és tripszinellenes anyagainak mennyisége a növekvő malignitással, majd miért csökken a hanyatlással? Miért van az, hogy a vékonybél gyakorlatilag immunis nemcsak a primer daganatokra, hanem az áttétek megtapadására is? Az behatoló, felfaló és áttétet adó normál terhességi trofoblasztok miért állnak meg és degenerálódnak a magzati hasnyálmirigy fejlődő funkciójával párhuzamosan? Miért csökken a choriogonadotropin vizelettel történő kiválasztása a trofoblasztok elfajulásával együtt? Miután a méhlepény trofoblasztsejtjeinek több mint 99%-át eltávolítottuk, miért nem változik meg annak mérete, noha behatoló és felfaló tulajdonságai teljes egészében elvesznek? Miért nem különböztethetők meg szövettanilag a terhességi trofoblasztok a terhes anya méhfalának szomatikus sejtjeitől? Miért van az, hogy a normál terhességi trofoblasztok eltávolításuk és szövetkultúrába helyezésük után agresszív, rosszindulatú viselkedést tanúsítanak *minden* nem trofoblasztsejttel szemben?*

A trofoblaszt- vagy uniformitáselmélet klinikai megközelítéséhez először a fenti kérdésekre adott válaszoknak kell világossá válniuk előttünk.

SUGÁRZÁS

Ha a rosszindulatú sejtek valójában szelektíven érzékenyek lennének a sugárzásra, akkor a legmalignusabb formáknak kellene a legjobban reagálniuk a kezelésre, mivel ezek tartalmazzák a legmagasabb koncentrációban a sugárérzékeny sejteket. A chorionepithelioma és a malignus melanoma reprezentálja a daganatok két

legrosszindulatúbb képviselőjét, mégis rezisztensek a sugárzással szemben. Ugyanerre példa az igen rosszindulatú és egyben sugárra rezisztens glioblastoma multiforme és neurogén szarkóma is.

Általánosságban elmondható, hogy a daganatok rosszindulatú komponensei *kicsivel* kevésbé radiorezisztensek, mint a szomatikus kötőszövetes váz, ugyanakkor jelentősen sugárrezisztensebbek, mint a szomatikus parenchima (működő szövet). Ebből következik az a jól ismert tény, hogy sugárzás hatására gyakran növekszik a tumor fibrosisa, amely sokkal inkább a működő szövet rovására megy, mint a viszonylag sugárrezisztens rosszindulatú komponensére (trofoblaszt). A tumor úgynevezett sugárérzékenységet elsősorban a szomatikus sejtek sugárérzékenysége határozza meg, míg az állandó rosszindulatú komponens történetesen inkább megmarad – az egységesen sugárrezisztens állandó malignus komponens, a rendellenes elhelyezkedésű trofoblasztsejtek miatt.

RADIOAKTÍV ELEMÉK

A leggyakoribb radioaktív elem, amelyet a pajzsmirigy rák kezelésére alkalmazunk, a jód. Rhoads (141, 142) szerint az ilyen kezelés korlátai a következők:

„A rosszabb indulatú és pusztítóbb formák egyre kevésbé veszik fel a radioaktív jódot, amint a malignitás fokozódik.”

A daganat rosszindulatóságának növekedésével az egyértelműen malignus sejtek (trofoblasztok) koncentrációja is emelkedik, ennek szükségszerű velejárója a szomatikus pajzsmirigysejtek számának csökkenése, ugyanakkor éppen ezek azok a sejtek, amelyek képesek a radioaktív jód felvételére. A radioaktív jód felvételének eredményeként mérséklődő tumornövekedés a szomatikus sejtek funkcióvesztését fejezi ki. Emellett szól az is, hogy a toxikus strúma kezelésében ugyanez a módszer hatásos.

SEBÉSZET

Minél alacsonyabb a trofoblasztsejtek koncentrációja a rosszindulatú elváltozásban, annál jobban és sikeresebben kezelhető a daganat sebészileg. Ebből kifolyólag viszont az igen malignus daganatok, így például a chorionepitheliomák általában nem operábilisak.

HASNYÁLMIRIGYENZIM-TERÁPIA

A kristályos hasnyálmirigyenzimek gyógyhatása az előrehaladott emberi daganatok esetében *teljes egészében* a rák uniformitás- vagy trofoblasztézisét támasztja alá.

KONKLÚZIÓ

Saját tanulmányaink is a rák uniformitás- vagy trofoblasztelméletét látszanak alátámasztani. A függetlenül bebizonyított azonos tényezők – amelyek egységessége a tumor rosszindulatúságának növekedésével fokozódik – a következők: a nyolc vízdékony vitamin koncentrációja; a C-vitamin-tartalom; a víztartalom; a citokróm-C; a gazdaszervezet májkatalázára gyakorolt hatás; a glikolízis Warburg szerinti kritériumai; a tejsavképzés; a cukortartalom; a hozzáadott szubsztrátokra adott légzési válasz; az indukció közös módja; az antikimotripszin-faktorok; az autonómia, a behatoló- és falókészség, valamint az áttétek adása; az azonos terápiás megközelítésre adott hasonló válasz; kísérleti állatoknál a kalóriamegszorítás rákellenes hatású, csökkenti az emlőrákok és leukémiák előfordulását; a rosszindulatúság növekedésével a specializált funkciók fokozatosan elvesznek (minden daganatnál, a chorionepithelioma kivételével); a szövettani típus a kiindulási hely függvénye (kivéve a primer méh-chorionepitheliomát);* számos enzim egyezése. Ezek a tényezők kizárnak minden egyéb választ a rák uniformitáselméletén kívül. Miután megvizsgáltuk a rák legrosszindulatúbb válfaját – a chorionepitheliomát –, láthattuk, hogy trofoblasztsejtjei sejttanilag, endokrinológiailag, és minden egyéb szempontból is megkülönböztethetetlenek a normális terhességi

trofoblasztoktól. Ez a tény szintén arra ösztönöz, hogy a rákot bizonyosan egységes jelenségnek tartsuk, amelynek tulajdonságai az életciklus legprimitívebb sejtjeire, a trofoblasztokra jellemzőek. Ezek a sejtek a terhesség normális lefolyása során (valamint *in vitro* is) a *rosszindulatú sejtek minden ismert tulajdonságát* kifejezik, bár a normálisan irányított terhesség alatt e valóban rosszindulatú folyamat célja az, hogy a magzat szövetei beágyazódhassanak az anyába.

Ezután bebizonyosodott, hogy a rák uniformitás- vagy trofoblasztézise elvethető lenne, ha a trofoblasztsejtek (chorionepithelioma) nem jelennének meg az áttétekben adenocarcinomák vagy szarkómák képében, és fordítva. Ez a jelenség azonban csak egyféleképpen magyarázható, mégpedig a rák trofoblaszt eredetével, vagyis egységes voltával.

Ha a rák sejtjes másolatai nem lennének az életciklus részei, nem reprezentálnák annak legprimitívebb sejtjeit, akkor a természetes kiválasztódás folyamatai eleve kizárnák a spontán létrejött sejtek túlélését, amelyek esetleg a trofoblaszt eredet alternatívái lennének.

Az uniformitáselmélet nem olyan dogma, amelyet képviselői mereven védelmeznek. Egyszerűen a rák egyetlen olyan magyarázata, amely *tökéletes* összhangban van a rákkal kapcsolatos összes ténnyel. Bár az uniformitáselmélet vagy trofoblasztézis látszólag nem fogad el semmilyen alternatívát, készen áll minden bomlasztó kísérlettel szemben. A rák tehát vagy egységes jelenség, vagy nem, mint ilyen lehet trofoblaszt természetű, avagy sem. A végleges ráksejt vagy az életciklus legprimitívebb sejtje, vagy nem a legprimitívebb. Vagy egy sejt meiózisének (térben vagy időben rendellenes) vagy *differenciálódásának* eredménye, vagy pedig nem sejt differenciáció útján jön létre. Vagy létezik normális sejtjes másolata az életciklusban, így a sejtjes differenciálódás következménye, vagy nincsen megfelelője az életciklusban, nem differenciálódás útján keletkezik, hanem spontán születik. A testben található diploid totipotens sejt normálisan leánysejteket hoz létre, amelyek meiózison mennek keresztül, és végül trofoblasztokat termelnek, avagy sem. A testben előforduló valódi trofoblasztsejtek (amelyek *változatlan* formában felelősek a legrosszindulatúbb daganatért) vagy a diploid totipotens sejt osztódásából jönnek létre, vagy nem: tehát spontán generáció következtében. A trofoblaszt- vagy ráksejtek specifikus gátló anyagokat termelnek a hasnyálmirigy kimotripszinjével és tripszinjével szemben, vagy nem (és a több mint húsz független kutató

mind tévedett). A rosszindulatú daganatok vagy összetett szövetek, vagy nem. A daganatok malignitását vagy az állandó rosszindulatú komponensek koncentrációja határozza meg, vagy pedig egy sorozat specifikus, sikeresen, spontán módon létrejött sejttől függ, amelyek fejlődése okozza a daganat rosszindulatú evolúcióját.

A trofoblaszt- vagy uniformitáselmélet megerősíti ezeket az állításokat. Az uniformitáselmélet felismerte, hogy szükség van egy rendszeres, jól definiált, közös teóriára, amely közös nevezőt teremt a rákkutatók számára, még ha nem is értenek egyet mindenben. Elfogadható lehet a tézis *két teljesen ellentétes feltételezés* számára is, jó előkészítésül szolgálhat a jövő kutatási irányának meghatározásánál. A tézis szerint a trofoblasztok sajátos anyagcseréjét vizsgáló intenzív kutatások segítségével – mind tiszta kultúrákban, mind *in vivo* – gyakorlati megoldás található a rák problémájára. Fenntartja, hogy a rák problémája nem kínálhat amnesztiát a szabadjára engedett empirizmusnak, valamint a racionális gondolkodás tagadásának.

A trofoblaszt- vagy uniformitáselmélet mindenekelőtt arra ösztönöz, hogy a nem trofoblaszt- vagy nem uniformitástéziseket – amelyek manapság túlsúlyban vannak – vizsgáljuk meg alaposan, hogy alátámasztják-e őket a megfelelő kísérleti bizonyítékok.* A trofoblaszt- vagy uniformitáselmélet *bármely* alternatívájának vizsgálata – a tudományos tények és a kísérleti logika felhasználásával – valóban tanulságos lehet bárki számára, aki a trofoblaszt- vagy uniformitáselméletet tarthatatlannak vagy bizonytalannak véli (143, 144). A rák esetében – ahogyan minden más dolognál is – a tények nem beszélnek a maguk nevében, beszélni kell róluk.

HIVATKOZÁSOK

1. Warburg, O.: Stoffwechsel d. Tumore, Springer, Berlin, 1926. Engl. edn., The Metabolism of Tumors, tr. F. Dickens, London, 1930.
2. Cori, C.F., and Cori, C.J.: *J. Biol. Chem.*, 64:11, 1925.
3. Williams, R.J.: Symposium on Cancer, A. A. A. S. Research Conference on Cancer, ed. F.R. Moulton, Am. Assoc. Advancement of Science, Washington, D. C., 1945, p. 253.
4. Robertson, W.V.: *J. Natl. Cancer Inst.* 4: 321, 1943.
5. Kidd, J.G.; Winzler, R.J. and Burk, D.: *Cancer Research* 4:547, 1944.

6. Shack, J.: *J. Natl. Cancer Inst.* 3:389, 1943.
7. Greenstein, J.P.: Symposium on Cancer, A.A.A.S. Research Conference on Cancer, ed. F.R.Moulton, Am. Assoc. Advancement of Science, Washington, D.C., 1945, p. 192.
8. Greenstein, J.P., Jenrette, W.V. and White, J.: *J.Natl. Cancer Inst.* 2:283, 1941.
9. Maver, M.E. and Barrett, M.K.: *J.Natl.Cancer Inst.* 4:65, 1943.
10. Greenstein, J.P.: *Biochemistry of Cancer*, Academic Press, New York, 1947.
11. Schneider, W.C. and Potter, V.R.: *Cancer Research* 3:353, 1943.
12. Robertson, W.v.B. and Kahler, H.: *J. Natl. Cancer Inst.* 2:595, 1942.
13. DuBois, K.P. and Potter, V.R.: *Cancer Research* 2:290, 1942.
14. Greenstein, J.P., Edwards, J.E., Andervont, H.B. and White, J.: *J. Natl.Cancer Inst.* 3:7, 1942.
15. Rosenthal, O.and Drabkin, D.L.: *J.Biol.Chem.* 150:131, 1943.
16. Greenstein, J.P., Werne, J., Eschenbrenner, A.B. and Leuthardt, F.M.: *J.Natl.Cancer Inst.* 5:55, 1944.
17. Okuneff, N. and Nasarbekowa, *Ztsch. f. Krebsforsch*, 41:28, 1934.
18. Needham, J.: *Chemical Embryology*, Cambridge, 1931, p. 884, 1948.
19. Burgheim, F. and Joel, W.: *Klin.Wchnschr.* 8:828, 1929, 10:397, 1931.
20. Greene, H.S.N.: *J.Exper.Med.* 73:461, 1941.
21. Greene, H.S.N.: *Yale J. Biol. and Med.*, 18:239, 1946.
22. Greene, H.S.N., Lund, P.K., *Cancer Research*, 4:352, 1944.
23. Boyd, W.: *Textbook of Pathology*, Lea & Febiger, ed. 4th, Philadelphia, 1943.
24. Truc, E. and Guibert, H.L.: *Bull. assoc. Cancer* 26:319, 1937.
25. McDonald, S.: *Am.J.Cancer*, 24:1, 1938.
26. Hellwig, A.C.: *Urol. and Cutan. Rev.* 48:53, 1944.
27. Gill, A.J., Caldwell, G.T. and Goforth, J.L.: *Am.J.Med.Sci.*, 210:745, 1945.
28. Petillo, D.: *Urol. and Cutan.Rev.* 48:53, 1944.
29. Francis, R.S.: *Brit.J.Surg.* 33:173, 1945.
30. Fortner, H.C. and Owen, S.E.: *Am.J.Cancer* 25:89, 1935.
31. Editorial, *Ann.Int.Med.* 5, 1931.
32. Ewing, J.: *Neoplastic Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1940.
33. Adami, J.C.: *Medical Contributions to the Study of Evolution*, MacMillan, New York, 1918, p. 286.
34. Maximov, A.: *Carnegie Contrib. Embryol.* 16:47, 1924.
35. Greenstein, J.P.: *Biochemistry of Cancer*, Academic Press, New York, 1947, p. 151.
36. Ross, J.M.: *J.Path and Bact.* 35:563, 1932.
37. Gallens, J.: *J.de sc.med.de Lille* 53:129, 1935.
38. Twombly, G.H.: in a Symposium on Endocrinology of Neoplastic Diseases, Oxford Univ. Press, New York, 1947, p. 228 ff.
39. Entwistle, R.M. and Hepp, J.A.: *JAMA* 104:395, 1935.
40. Solcard, P., Le Chinton, F., Perves, J., Berge, C. and Penaneach, J.: *Bull. du cancer* 25:801, 1936.
41. Fiedman, N.B. and Moore, R.A.: *Military Surgeon* 99:573, 1946.
42. Boyd, W.: *Textbook of Pathology*, Lea & Febiger, ed. 4th, Philadelphia, 1943, p.309.
43. Ewing, J.: *Neoplastic Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1940, p. 1045.
44. MacCallum, W.G.: *A. Textbook of Pathology*, ed. 4th, Saunders, Philadelphia, 1928, pp.1087-1092.
45. Geist, S.H.: *Ovarian Tumors*, Paul B. Hoeber, New York, 1942, p. 527.

46. Everett, N.B.: *J.Exp.Zool.* 92:49, 1943.
47. Bounoure, L.: L'Origine des Cellules Reproductrices et le Probleme de la Lignee Germinale, Gauthier-Villars, Paris, 1939; Continuite Germinale et Reproduction Agame, *Ibid.*, 1940.
48. Arey, L.B.: *Developmental Anatomy*, ed. 3rd, Saunders, Philadelphia, 1934,p.10; cf.pp. 71–76 ed. 4th.
49. Glass, R.L. and Culbertson, S.A.: *Arch. Path.* 41:552, 1946.
50. Stowell, R.E., Sachs, E. and Russel, W.J.: *Am.J.Path.* 21:787, 1946.
51. Hirsch, O., Robbins, S.L. and Houghton, J.D.: *Am.J.Path.* 22:833, 1946.
52. Laipply, T.C. and Shipley, R.A.: *Am.J.Path.*21:921, 1945.
53. Kantrowitz, A.R.: *Am.J.Path.* 10:531, 1934.
54. Schlumberger, H.G.: *Arch.Path.*41:398, 1946.
55. Greenstein, J.P.: *Biochemistry of Cancer*, Academic Press, New York, 1947.
56. Schmorl, G.: *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.* 2:39, 1904–1905; *Zentralbl.F.Gynak.* 29:129, 1905; cited by Veit,⁵⁷ later by Ewing,³² p.638, and Park and Lees.
57. Veit, J.: *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynak.* 44:466, 1901.
58. Menkin, V.: *Dynamics of Inflammation*, Macmillan, New York, 1940.
59. Rusch, H.P., Baumamann, C.A., Miller, J.A. and Kline, B.E.: in *Symposium on Cancer*, A.A.A.S. Research Conference on Cancer, ed. F.R. Moulton, Am.Assoc.Advancement of Science, Washington, W.C., 1945, p. 267.
60. Gilbert, C. and Gillman, J.: *Science* 99:398, 1944.
61. Edwards, C.L.:*Am.J.Physiol.* 6:351, 1902;cf. Ancel, P. and Vitemberger,P.: *Compt.rend.Soc. de Biol.* 92:172 and 1401, 1925; Grodzinski, Z.: *Archiv. f. Entwicklungsmechanik.* 129:502, 1933; 131:653, 1934.
62. Needham, J.:*Biochemistry and Morphogenesis*, Cambridge Univ. Press, 1942, p. 268.
63. Haldane, J.B.S.: *J.Path. and Bact.* 38:507, 1934.
64. Maisin, J.: *Cancer II Radiations – Virus Environment*, Casterman, Tournai – Paris, 1949;cf. Duran-Reynals,F., *Am.J.Med.* 8:490–511, 1950.
65. Farmer, J.B., Moore, J.E., Walker, C.E.: *Lancet* 2:1830, 1903; *Brit. M.J.* 2:1664, 1903.
66. Evans, H.M. and Swezy, O.: *Memoirs of Univ. Calif.* 9:1–65, 1929.
67. Hearne, E.M., *Nature*, 138:291, 1936.
68. Molendorff, W. v.: *Klin. Wchnschr.* 18:1089, 1939.
69. Ewing, J.:*Neoplastic Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1940,p. 90, p. 863.
70. Ahlstrom, C.G.: *Acta path.et microbiol. Scandinav.* 8:231, 1931.
71. Molotoff, W.G.: *Virchow's Arch.f.path.* 288:317-325, 1933;cf. Da Silva Horta, J. and Madeira, F.:*Arch. espan. urol.* 2:350, 1946; cf. Gaertner, K., *Frankfurt.Ztsch.f.Path.* 52:1, 1938;Willis, Rupert A.: *The Spread of Tumors in the Human Body*, J.A.Churchill, London, 1934,p.134 [cf.p.164, „Cancer, a Composite Tissue”].
72. Brewer, J.I.: *Arch.Path.* 41:580, 1946;cf.(⁴¹); cf.Stewart, M.J.: *J.Path.* 17:409, 1912.
73. Park, W.W. and Lees, J.C.: *Arch. Path.* 49:73–104, 205–241, 1950.
74. Beard, J.: *Lancet* 1:1758, 1902.
75. Beard, J.: *Lancet* 1:281, 1905.
76. Beard, J.: *The Enzyme Treatment of Cancer and Its Scientific Basis–Being Collected Papers Dealing with the Origin, Nature and Scientific Treatment of the Natural Phenomenon Known as Malignant Disease.* Chatto & Windus, London, 1911, p.204.
77. Brieger, L. and Trebing, J.: *Berlin klin. Wchnschr.* 45:1041; 1349;2260, 1908.

78. Bergmann, V. and Bamberg, K.: *Berlin klin. Wchnsch.* 45:1396, 1908.
79. Schultz, W. and Chiarolanza, R.: *Deutsche med. Wchnsch.* 34:1300, 1908.
80. Herzfeld, E.: *Berlin klin. Wchnsch.* 45:2182, 1908.
81. Orszag, O. and Barcza, A.: *Orvosi hetilap* No. 34, 1909.
82. Brenner, F.: *Deutsche med. Wchnsch.* 35:390, 1909.
83. Torday, A.: *Budapesti orvosi újság* No. 35, 1909.
84. Schlorlemmer, R. and Selter, . . . : *Ztschr. f. klin. Med.* 69:153, 1910.
85. Vecchi, A.: *Riforma med.* 26:1158; 1188, 1910; abstr. *Wien. klin. Wchnsch.* 24:216, 1911.
86. Guthmann, H. and Hess, L.: *Arch. f. Gynak.* 131:462, 1928.
87. Clark, D.G., Clifton, E.E. and Newton, B.L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 69:276, 1948.
88. West, P.M. and Hilliard, J.: *Ann. West. Med. and Surg.* 3:227, 1949.
89. Clifton, E.E.: *J. Natl. Cancer Inst.* 10:719, 1949.
90. Dillard, G.H. and Chanutin, A.: *Cancer Research* 9:665, 1949.
91. West, P.M.: *Cancer Research* 10:248, 1950.
92. Waldvogel, M., Marvin, H. and Wells, B.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 72–100, 1949.
93. Krebs, E.T., Krebs, E.T., Jr. and Gurchot, C.: *M. Rec.* 160:479, 1947.
94. Mueller, C.W. and Lapp, W.A.: *Am. J. Obst. and Gynec.* 58:133, 1949; cf. *Obst. and Gynec. Survey* 5:102, 1950 for excellent commentary.
95. Krebs, E.T., Jr. and Bartlett, C.L.: *M. Rec.* 162:10, 1949.
96. Park, W.W. and Lees, J.C.: *Arch. Path.* 49:73–104, 1950—cr. pp. 75, 81.
97. Stromme, W.B.: *Journal-Lancet* 70:13, 1950.
98. Given, W.P., Douglas, G.D. and Tolstoi, E.: *Am. J. Obst. and Gynec.* 59:729, 1950.
99. Miller, H.C., Hurwitz, D. and Kinder, K.: *JAMA* 124:271, 1941.
100. Kullander, S.: *Lancet* 1:944, 1948.
101. Oberling, C. (trans. by Wm. H. Woglom): *The Riddle of Cancer*, Yale Univ. Press, New Haven, 1944.
102. Beard, J.: *Anat. Anz.* 8:22, 1892; *Nature* 47:79, 1892.
103. Beard, J.: *On Certain Problems of Vertebrate Embryology*, G. Fischer, Jena, 1896, 78 pp.
104. Beard, J.: *The Span of Gestation and the Cause of Birth*, G. Fischer, Jena, 1897, 132 pp.
105. Beard, J.: *Anat. Anz.* 18:465, 1900.
106. Beard, J.: *Anat. Anz.* 21:50, 1902.
107. Beard, J.: *Anat. Anz.* 21:189, 1902.
108. Beard, J.: *Berlin klin. Wchnsch.* 40:695, 1903.
109. Beard, J.: *Lancet* 2:1200, 1904.
110. Beard, J.: *Am. J. Surg. and Gynec.* 18:105, 1904.
111. Beard, J.: *JAMA* 47:445, 1906.
112. Beard, J.: *M. Rec.* 71:24, 1907.
113. Beard, J.: *M. Rec.* 71:169, 1907.
114. Beard, J.: *M. Rec.* 72:633, 1907.
115. Beard, J.: *Brit. M. J.* 2:1678, 1911.
116. Beard, J.: *Biol. Centrbl.* 33:150, 1913.
117. Beard, J.: *Brit. M. J.* 1:565, 1914.
118. Beard, J.: *M. Rec.* 88:325, 1915.
119. Beard, J.: *Dublin J.M. Sci.* 147:217, 1919.

120. Patten, B.M.: Human Embryology, Blakiston & Company, Philadelphia, 1946, p. 173.
121. Raab, W.: *Klin. Wchnschr.* 14:1633, 1935.
122. Eusterman, G.B., and Balfour, D.C.: The Stomach and Duodenum, Saunders, Philadelphia, 1936, p. 371.
123. Dixon, C.F.; Lichtmann, A.L., Weber, H.M. and McDonald, J.R.: *Surg. Gynec. and Obst.* 83:83, 1946.
124. Boyd, W.: Textbook of Pathology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1943, p. 488.
125. Boyland, E.: *Biochem.J.* 27:791, 1933.
126. Needham, J.: Chemical Embryology, Cambridge, 1931, Op. 1461, 771.
127. Bell, W.B., Cunningham, L., Jowett, M., Millet, H. and Brooks, J.: *Brit. M.J.* 1:126, 1928.
128. Cramer, William: The Metabolism of the Trophoblast in Studies on the Diagnosis and Nature of Cancer, William Wood & Company, New York, p. 125.
129. Loeser, A.: *Arch. f. Gynak.* 148:118, 1932; *Centralbl. f. Gynak.* 56:206, 1932.
130. Stone, R.S. and Scott, T.G.: *Cancer* (in press), 1950.
131. Roffo, A.: *Bol. inst. de med. exper. para el estud. v. trat. d. cancer* 21:419, 1944.
132. Krebs, E.T., Jr. and Gurchot, C.: *Science* 104:302, 1946.
133. Beard, H., Halperin, B. and Liebert, S.: *Science* 105:475, 1947.
134. Zondek, B.: *Klin Wchnschr.* 9:679, 1930.
135. Zondek, B.: *Chirurg.* 2:1072, 1930.
136. Zondek, B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, Springer, Vienna, 1935. pp. 44, 210, 248.
137. Laquer, F., Dottl, K. and Friedrich, H.: *Medizin und Chemie* 2:117, 1934; cf. Laquer, W.A.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.* 52:468, 1945.
138. De Fermo, C.: *Arch. ital. chir.* 33:801, 1933; abstr. *Ztschr. f. Krebsforsch.* 40: Ref. 96, 1934.
139. Valasquez, J. and Engel, P.: *Endocrinology* 27:523, 1940.
140. Claesson, L., Hogberg, B., Rosenberg, Th. and Westman, A.: *Acta Endocrinol.* 1:1-48, 1948.
141. Rhoads, C.P.: Medical Uses of Atomic Energy in U.S. and U.N. Report Series 5- The Int. Control of Atomic Energy, Dept. State Publication, 2261, 1946.
142. Marinelli, L.D., Foote, F.W., Hill, R.F. and Hocker, A.F.: *Am. J. Roentgenol.* 58:17, 1947.
143. Shimkin, M.B. and Bierman, H.R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 71:250, 1949.
144. West, P.M.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 71:252, 1949.

* A trofoblasztelmélettel kapcsolatos értékes javaslataiért és hasznos kritikáiért köszönetet mondunk a következőknek: Dr. Clifford L. Bartlett, Pasadena, Kalifornia; dr. John Bodman, London, Anglia; dr. Arthur Harris, Észak-Hollywood, Kalifornia.

** John Beard Kutatási Alap, 642 Capp Street, San Francisco, Kalifornia.

*** Rákklinika, Szent Kereszt Kórház, Chicago, Illinois.

* A madaraknál is megtalálták a trofoblasztok (extraembrionális blasztoderma) törzsfejlődési homológjait, amelyek bizonyos körülmények között rosszindulatú tulajdonságokat mutathatnak, pl. anidanképződés (61).

** Joseph Needham (62) állapítja meg: „Célszerű végigolvasni minden, a rák víruseredetével foglalkozó írást, ha az »aktív ágens« és »aktív kivonat« kifejezéseket minden esetben a vírus szóval helyettesítjük. Az eredmény igen tanulságos.”

* A méhlepény trofoblasztsejtjeinek rosszindulatú megnyilvánulása a növekedést gátló *külső* korlátozó tényezők hiányában következik be; ez a tény jól demonstrálható a normális nyúltrofoblasztokat tartalmazó szövetkultúrában.

* Az adatokkal kapcsolatos teljes irodalomjegyzéket Krebs és Bartlett 1949-es, *Terhességi toxémiák, a trofoblasztok és a hasnyálmirigy szerepe* című cikkben találhatjuk meg [The Pregnancy Toxemias, the Role of the Trophoblast and the Pancreas] (122).

* A fenti kérdésekre adott válaszok visszatükrözik Oberling jóslatának meggyőző erejét: „Egy napon talán a természet iróniájaként fogjuk értékelni, hogy a rák, amely oly sok ember haláláért felelős, elválaszthatatlanul összekapcsolódik az élettel.” (101)

* Bizonyára akadnak egyéb kivételek is, melyek a szabályt *erősítik*. Ha a rák nem trofoblaszt eredetű lenne, akkor legrosszindulatúbb megnyilvánulási formája – a chorionepithelioma – mutatná a legnagyobb funkcióvesztést, valamint a kiindulási helytől való legnagyobb szövettani differenciát, így azonban a trofoblasztok normális képét és működését reprezentálja. Meg lehetne próbálni a trofoblasztok rosszindulatú megnyilvánulásait úgy is leírni, mint valamilyen *be/ső*, ám finom változást a nem malignus trofoblasztokhoz képest, de ez a kísérlet kudarcba fulladna, mert nem ad magyarázatot arra, miért fordulhat elő férfiakban is a lehető legrosszindulatúbb daganat – a chorionepithelioma –, amelynek sejtjeit nem lehet megkülönböztetni a női chorionepithelioma sejtjeitől, vagy a normális terhességi trofoblasztoktól. Ugyanakkor a férfi-chorionepithelioma reprezentálja a lehető legnagyobb szövettani és funkcionális eltérést a kiindulási helytől. Ez utóbbi tény is bizonyítja azt az állítást, hogy a kivétel a szabályt erősíti.

* A rákkal és a vele összefüggő biológiai témakörökkel foglalkozó több mint 17 000 cikk átnézése után az idősebb szerző *A rák biológiai alapja (The Biological Basis of*

Cancer) című művében elmondja, hogy egyetlen olyan közleményt vagy hozzászólást sem talált, amely ne illeszkedett volna bele, vagy ne világította volna meg a rák uniformitáselméletét vagy trofoblasztézisét.

www.vireo.hu