

Petefészekrákos betegek perifériás monocitáinak és neutrofil granulocitáinak fagocitafunkciója

KOVÁCS ANNA REBEKA DR.¹, PÁL LÁSZLÓ DR.², SZÜCS SÁNDOR DR.², LUKÁCS LUCA¹,
KÖVÉR ÁGNES DR.¹, KRASZNAI ZOÁRD DR.¹, LAMPÉ RUDOLF DR.¹

¹ Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

² Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Debrecen

E-posta: rudolflampe@msn.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A monociták és a neutrofil granulociták a veseszűletett immunrendszer fagocitózisra képes sejtes elemei, melyek fontos szerepet töltenek be a tumorsejtek elleni védekezésben.

Célunk annak vizsgálata volt, hogy ovariumcarcinomás betegeknél a tumor eltávolítása hogyan befolyásolja a perifériás monociták és neutrofil granulociták fagocitafunkcióját.

Előrehaladott stádiumú szerózus epithelialis ovariumcarcinomás betegek (n=7) és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek (n=7) perifériás vérmintáit vizsgáltuk, amit a tumor eltávolítása előtt, valamint a 7. posztoperatív napon gyűjtöttünk. A kontrollcsoportot 7 egészséges nő képezte. A monociták és a granulociták szeparálását követően a sejtekkel opsonizált, fluorescein-izotiocianáttal jelölt Zimosan-A partikulumokat fagocitáltattunk. A monocitákat indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel azonosítottuk. A sejtek által bekebelezett részecskéket fluoreszcens mikroszkóp segítségével megszámoltuk, és kiszámítottuk a fagocitózis indexet (FI). Statisztikai elemzés során egytényezős varianciaanalízist, Kruskal–Wallis H-próbát, valamint páros t-próbát használtunk; a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

A petefészekrákos betegek perifériás monocitáinak és granulocitáinak preoperatív FI-értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a jóindulatú daganatos betegek és a kontrollok értékeinél. A műtét utáni mintákból izolált immunsejtek fagocitafunkciója szignifikánsan emelkedett a preoperatív értékekhez képest, és elérte a kontrollok FI-értékét. Az egészséges személyek és a jóindulatú daganatos betegek pre- és posztoperatív mintáiból izolált sejtek fagocitafunkciója között nem volt szignifikáns különbség.

Eredményeink alapján feltételezhető, hogy ovariumcarcinoma esetén a daganat és/vagy mikrokörnyezete olyan faktorokat termel, melyek a neutrofil granulociták és monociták fagocita-

funkcióját deprimálják, és a tumor eltávolítását követően e faktorok termelése csökken vagy megszűnik. A jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek FI-értékei alapján megállapítható, hogy a műtéti beavatkozás önmagában nem volt hatással a sejtek fagocitafunkciójára.

Kulcsszavak: petefészekrák, fagocitózis, monocita, neutrofil granulocita

■ SUMMARY

Monocytes and neutrophil granulocytes are the phagocytes of the innate immune system and play an important role in the defense against tumor cells.

Our aim was to investigate the effect of tumor removal on the phagocytic function of peripheral monocytes and neutrophils in ovarian cancer patients.

We investigated peripheral blood samples from patients with serous epithelial ovarian cancer (n=7) and with benign gynecological tumor (n=7) collected before and seven days following tumor removal surgery. The control group consisted of 7 healthy women. Following separation of monocytes and granulocytes, cells were incubated with opsonized, fluorescein isothiocyanate-labeled Zymosan-A particles as a target for phagocytosis. Monocytes were identified by indirect immunofluorescence method. The number of particles phagocytosed by the cells was counted using a fluorescent microscope and the phagocytic index (PI) was calculated. For statistical analysis of the data, one-way ANOVA, Kruskal–Wallis H-test, and paired-samples t-test were used; $p < 0.05$ was considered significant.

The preoperative PIs of peripheral monocytes and granulocytes from ovarian cancer patients were significantly lower than the PI values of patients with benign tumor and controls.

The phagocytic function of the immune cells isolated from postoperative samples increased significantly compared to preoperative values and reached the PIs of healthy controls. There was no significant difference in the phagocytic function of cells isolated from pre- and postoperative blood samples from patients with benign gynecological tumor compared to healthy women.

Our results suggest that in ovarian cancer, the tumor and / or its microenvironment may produce factors that depress the phagocytic function of neutrophil granulocytes and monocytes, and the production of these factors may be reduced or eliminated after tumor removal. Based on the PI values of patients with benign gynecological tumor, the surgical intervention alone did not affect the phagocyte function of the cells.

Keywords: ovarian cancer, phagocytosis, monocyte, neutrophil granulocyte

■ BEVEZETÉS

Az ovariumcarcinoma a második leggyakoribb rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedés, melyek közül a nők körében vezető haláloknak számít, és évente 140 ezer beteg haláláért felelős világszerte (1, 2). A magas halálozási arányt részben az okozza, hogy a betegség korai stádiumban sokáig tünetmentes, csak előrehaladott stádiumban okoz tüneteket, melyek jellemzően haspuffadás, emésztési zavarok, hasi diszkomfort, háskörfogat növekedése, fogyás, gyengeség lehetnek. Előrehaladott stádiumú tumor a kismedencei szerveket nyomhatja, ezáltal vizelet, székletelési inger, esetleg székrekedést okoz. Később hasvízkór, kóros soványosság alakulhat ki. A daganat kiterjedtsége alapján létrehozták a *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique* (FIGO) stádiumbeosztást, mely alapján a betegek I–IV. fő stádiumba sorolhatók (3). A petefészekrák elsődleges ellátását a primer citoreduktív műtét („debulking”) jelenti, melynek célja az optimális tumorredukció elérése, azaz a műtét során 1 cm-nél kevesebb tumoros szövet maradjon vissza (4). A műtét során elért tumorredukció mértéke befolyásolja a betegek túlélését (5). A műtét ellátást követően a jelenlegi irányelvek szerint platinabázisú kemoterápia javasolt, taxán vegyületekkel kombinálva (6). Napjainkra számos kutatás ismeretes, melyek szerint az ovariumcarcinoma jelentős befolyással lehet a különböző immunsejtek működésére (2).

A monociták és a neutrofil granulociták a veszélytett immunrendszer fagocitózisra képes sejtjeiként egyaránt fontos szerepet játszanak a tumorosan transzformálódott sejtek eltakarításában, ezáltal a daganatok kialakulása elleni védelemben. A fagocitózis célja a bekebelezett mikrobák, apoptotikus vagy tumorossá vált sejtek elpusztítása, valamint az antigének bemutatása révén az adaptív immunitás sejtjeinek aktiválása (7, 8). Habár a monociták és a neutrofil granulociták fagocitafunkciójának csökkenését számos állapotban/betegségben megfigyelték (9, 10) daganatos megbetegedések – köztük petefészekrák (11) – esetén kevés irodalmi adat áll rendelkezésre e sejtek fagocitafunkciójának változásáról.

Célunk ezen immunsejtek fagocitafunkciójának vizsgálata volt előrehaladott stádiumú epithelialis ovariumcarcinomás betegek esetén a tumor eltávolítása előtt, és 7 nappal azt követően gyűjtött, valamint egészséges (kontroll) személyektől vett perifériás vérmintákból. Annak megállapítására, hogy maga a műtét beavatkozás hatással van-e a perifériás monociták és neutrofil granulociták fagocitafunkciójára – a petefészekrákos betegek vizsgálatával párhuzamosan – jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek daganateltávolító műtete előtt, és 7 nappal azt követően vett vérmintákból is meghatároztuk a sejtek fagocitafunkcióját.

■ MÓDSZER

VIZSGÁLT SZEMÉLYEK

A Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottságának engedélyének birtokában, a vizsgált nők tájékozott beleegyezését követően 10 ml perifériás vérmintát vettünk. A perifériás vérmintavételhez Vacutainer típusú EDTA-t tartalmazó (Becton-Dickinson, Cedex, France) zárt rendszerű vérvételi csöveket alkalmaztunk. Kutatásunk során 7 előrehaladott stádiumú, szerózus epithelialis ovariumcarcinomás beteg perifériás vérmintáit vizsgáltuk: a preoperatív vérmintavétel a tumorredukciós műtét reggelén, a posztoperatív mintavétel a műtétet követő 7. nap reggelén történt. A műtétes kontrollcsoportba 7 jóindulatú nőgyógyászati daganatos beteg került beválogatásba, akiktől a petefészekrákos betegekhez hasonlóan gyűjtöttünk vérmintákat. A kontrollcsoportot egészséges személyek képezték (n=7), akik nem szenvedtek daganatos megbetegedésben. A vizsgálatban részt vevő személyek egyike sem szenvedett cukorbetegségben, immunszuppresszív betegségben, nem szedett gyógyszert, valamint nem volt súlyos belgyógyászati betegsége.

A MONOCITÁK ÉS GRANULOCITÁK SZEPARÁLÁSA

A vizsgálatban részt vevő személyektől származó monociták és granulociták szeparálását a szakirodalomban korábban meghatározott módszer szerint végeztük (12). Mind a preoperatív, mind a posztoperatív, valamint az egészséges személyektől származó vérmintákat azonos módon vizsgáltuk. A vérmintákat Hanks-oldattal (pH: 7,2–7,3) térfogatuk duplájára hígítottuk, majd ezt követően Ficoll sűrűség gradiensre (1,077 g/cm³ és 1,119 g/cm³) rétegeztük. A rétegezést követően a minták centrifugálása következett, melyet 400 g-n, 24 °C-on, 30 percig végeztünk, melynek során az eltérő sűrűségű Ficoll-rétegek fázishatárára szeparálódtak a mononukleáris sejtek (monociták és limfociták) és a polimorfonukleáris sejtek (granulociták). A sejteket külön kémcsövekbe gyűjtöttük, majd kétszer mostuk Hanks-oldattal. Tripánkéék festéssel ellenőriztük a sejtek életképességét, mely minden esetben 96–98%-osnak adódott. A granulociták aránya a sejtszuszpenzióban 95–98%-osnak adódott morfológiai meghatározás alapján.

ZIMOZÁN RÉSZECSKÉK OPSZONIZÁLÁSA ÉS FLUORESZCENS JELÖLÉSE

A Zimozán részecskék opszonizálását és fluoreszcens jelzését a szakirodalomban korábban meghatározott módszer szerint végeztük (13). A Zimozán-A partikulumokat (1×10⁸/ml) 60 percig 37 °C-on inkubáltuk karbonát pufferben (pH 9,6), mely

0,01 mg/ml fluoreszcein izotiocianátot (FITC) tartalmazott, majd a részecskéket háromszor mostuk Hanks-oldattal. A Zimozán részecskék opszonizálását 50% humán AB-szérumot tartalmazó Hanks-oldatban 30 percig, 37 °C-on végeztük, majd a fluoreszcensen jelölt és opszonizált Zimozán-A partikulumokat (FITC-OZ) háromszor mostuk Hanks-oldattal. Majd milliliterenként 3x10⁷ FITC-OZ partikulumot tartalmazó Hanks-oldatban lefagyasztottuk, és felhasználásig -20 °C-on tároltuk.

MONOCITÁK ÉS NEUTROFIL GRANULOCITÁK FAGOCITAFUNKCIÓJÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A fagocitafunkció vizsgálatát a szakirodalomban korábban leírt módszerek szerint végeztük (14). Szeparálást követően a monociták és granulociták sejtenyésző kamrára történő kitapasztása következett, melyet 5%-os, hővel inaktivált humán AB-savót tartalmazó Hanks-oldat hozzáadásával végeztünk (30 perc, szobahőmérséklet). Minden kamrára 300 µl 106db sejtet tartalmazó szuszpenzió került. Végül Hanks-oldattal háromszor mostuk a kamrákat, hogy eltávolítsuk azokat a sejteket, melyek nem tapadtak ki. A fagocitózis célpontjaként a sejtekhez opszonizált, fluoreszcein izotiocianáttal jelölt Zimozán-A (FITC-OZ) partikulumokat adtunk. A felhasználásig lefagyasztva tárolt, FITC-OZ-t tartalmazó Hanks-oldatot, kiolvasztás után Hanks-oldattal tovább hígítottuk (1,5:1 – Hanks-oldat : FITC-OZ-t tartalmazó Hanks-oldat arányban). Az oldatból minden kamrára 300 µl-t mértünk a kitapadt sejtekre, majd 37 °C-on, 5% CO₂-ot tartalmazó, 100%-os páratartalmú levegőn 60 percig inkubáltuk. A nem fagocitált Zimozán részecskék fluoreszcenciáját tripánkék festéssel oltottuk ki (15). A kamrák leválasztása után monocitákat és granulocitákat 30 percig, 4%-os paraformaldehid-oldattal fixáltuk a lemezre. A monociták azonosítására indirekt immuno-fluoreszcens jelölést használtunk. Első lépésként anti-humán

CD14+ antitesteket, majd fluoreszcensen jelölt (Dylight 594), IgG-ellenes másodlagos antitesteket adtunk a sejtekhez. Végül mind a monociták, mind a granulociták sejtmagjait 4,6-diamino-2-fenilindol (DAPI) tartalmazó fedőmédiummal festettük. A minták kiértékelését Axioplan fluoreszcens mikroszkóp (Zeiss Oberkochen, Németország) segítségével végeztük. A kiértékelés során random módon kiválasztott látóterekben számoltuk a sejtek által fagocitált Zimozán partikulumok számát, majd fagocitózis indexet (FI) számoltunk: FI = 100 sejt által fagocitált részecskék száma / 100.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

A statisztikai számításokat SPSS 23.0 programmal készítettük. A normalitás vizsgálatára Kolmogorov–Smirnov és a Shapiro–Wilk teszteket használtunk. A különböző csoportok FI-értékeinek, valamint a kutatásban részt vevő személyek klinikai adatainak összehasonlításához normál eloszlás esetén egytényezős varianciaanalízist („one-way ANOVA”), nem-normál eloszlás esetén a nem-parametrikus Kruskal–Wallis H próbát alkalmaztunk. A preoperatív és posztoperatív FI-értékeket páros t-próba segítségével hasonlítottuk össze. A próbák során a p<0,05 értéket tekintettük szignifikánsnak.

■ EREDMÉNYEK

A vizsgálatban részt vevő személyek klinikai adatait az 1. táblázat tartalmazza. Amint a táblázatban látható, az ovariumcarcinomás betegek, jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek és az egészséges személyek életkora (p=0,356), graviditás (p=0,147), paritás (p=0,375) és testtömeg-index értékei (p=0,103) között nem volt szignifikáns különbség. Vizsgálatunkban részt vevő petefészekrákos betegek mindegyike magas grádusú, szerózus epithelialis ovariumcarcinomában szenvedett, és a FIGO stádiumbeosztás alapján előrehaladott, IIIC stádiumba volt sorolható, valamint mindegyikük esetében op-

1. táblázat Vizsgálatban részt vevő személyek klinikai adatai

Klinikai adatok	Epithelialis ovariumcarcinomás betegek (n=7)	Műtétes kontroll – Jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek (n=7)	Egészséges kontroll személyek (n=7)	p-érték
Kor [év]	60,29±12,84	52,43±10,15	59,00±8,52	NS
Graviditás ^a	2 (0–4)	1 (0–2)	3 (0–9)	NS
Paritás ^a	1 (0–3)	1 (0–2)	2 (0–3)	NS
Testtömeg-index [kg/m ²]	25,90±4,09	22,76±3,03	27,39±4,39	NS
Tumortípus	HG ^b serosus epithelialis ovariumcarcinoma (n=7)	Myoma uteri (n=7)		
Tumorstádium (FIGO) ^c	IIIC ^b	NA		
Optimális tumorredukció ^d	100%	100%		

Az értékek átlagot ± szórást (SD) jelölnek. NA: nem értelmezhető. NS: nincs szignifikáns különbség.

^aAz értékek átlagot (szélsőértékek) jelölnek.

^bHG: magas grádus („high-grade”)

^cFIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstetrique) stádiumbeosztás a daganat kiterjedése alapján: IIIC: A daganat egyik vagy mindkét petefészket érinti, peritoneális áttétek vannak a kismedencén kívül (>2cm), és/vagy áttét mutatható ki a retroperitoneális vagy inguinális nyirokcsomókban.

^dOptimális tumorredukció: a daganat eltávolítását célzó műtét során <1cm tumoros szövet marad vissza.

timális tumorredukciós műtét történt, a beavatkozás során <1 cm tumoros szövet maradt vissza (4). A jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegeknél uterusmyoma miatt történt műtéti beavatkozás.

MONOCITÁK FAGOCITAFUNKCIÓJA

Az 1. ábrán az ovariumcarcinomás betegektől és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegektől pre- és posztoperatíván gyűjtött, valamint egészséges kontrollszemélyektől származó perifériás vérmintákból szeparált monociták fagocitózis index értékeinek átlagait, valamint a szórásokat ($\pm$ SD) tüntettük fel. Amint az 1. ábrán látható, a petefészekrákos betegektől műtét előtt gyűjtött perifériás vérmintákból származó monociták FI-értéke ($FI=2,14\pm0,83$) szignifikánsan alacsonyabb volt ($p<0,01$) az egészséges kontrollszemélyek monocitáinak FI-értékéhez ($FI=4,00\pm1,65$) képest. A petefészekrákos betegek posztoperatív vérmintáiból szeparált monociták FI-értéke ($FI=3,67\pm0,79$) szignifikánsan ($p<0,001$) emelkedett a preoperatív FI-értékhez ($FI=2,14\pm0,83$) viszonyítva, és elérte a kontrollok monocitáinak FI-értékét ($FI=4,00\pm1,65$) ($p=1,000$). A jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek műtét előtti ($FI=3,67\pm0,20$) és műtét utáni vérmintáiból szeparált monocitáinak FI-értékei között ($FI=3,59\pm0,39$) nem volt szignifikáns ($p=0,390$) különbség, valamint nem mutattak eltérést az egészséges kontrolloktól származó monociták FI-értékeitől ($FI=4,00\pm1,65$) (preoperatív: $p=0,962$; posztoperatív: $p=0,917$).

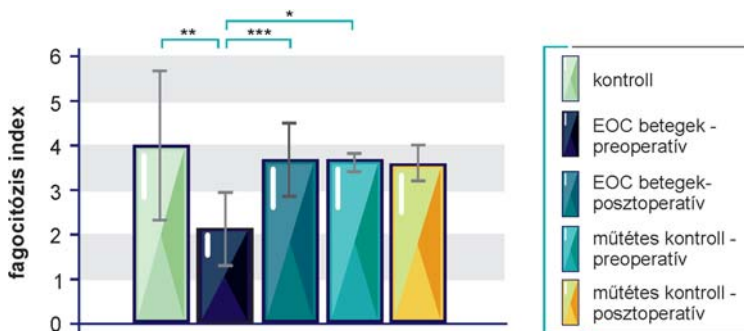
NEUTROFIL GRANULOCITÁK FAGOCITAFUNKCIÓJA

A 2. ábrán az ovariumcarcinomás betegektől és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegektől pre- és posztoperatíván

gyűjtött, valamint egészséges kontrollszemélyektől származó perifériás vérmintákból szeparált neutrofil granulociták fagocitózis index értékeinek átlagait, valamint a szórásokat ($\pm$ SD) tüntettük fel. Amint az 1. ábrán látható, a petefészekrákos betegektől műtét előtt gyűjtött perifériás vérmintákból származó neutrofil granulociták FI-értéke ($FI=2,33\pm0,73$) szignifikánsan alacsonyabb volt ($p<0,01$) az egészséges kontrollszemélyek granulocitáinak FI-értékéhez ($FI=4,29\pm1,40$) képest. A petefészekrákos betegek posztoperatív vérmintáiból szeparált neutrofilek FI-értéke ($FI=4,02\pm0,78$) szignifikánsan ($p<0,001$) emelkedett a preoperatív FI-értékhez ($FI=2,33\pm0,73$) viszonyítva, és elérte a kontrollok FI-értékét ($FI=4,29\pm1,40$) ($p=0,970$). A jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek műtét előtti ($FI=3,65\pm0,26$) és műtét utáni vérmintáiból szeparált neutrofil granulociták FI-értékei között ($FI=3,47\pm0,37$) nem volt szignifikáns ($p=0,195$) különbség, valamint nem mutattak eltérést az egészséges kontrolloktól származó granulociták FI-értékeitől ($FI=4,29\pm1,40$) (preoperatív: $p=0,574$; posztoperatív: $p=0,341$).

■ MEGBESZÉLÉS

Kutatások arra engednek következtetni, hogy a veleszületett és az adaptív immunrendszernek kettős szerepe van a malignus daganatok kialakulásában: egyrészt a tradicionális „immunosurveillance” (az immunrendszer azon képessége, amellyel felismeri a nem saját antigéneket, ezen keresztül a szervezetben kifejlődött kóros, daganatos sejteket, és felveszi ellenük a harcot), másrészt azonban tumor kialakulását elősegítő szerep (16). Utóbbi években világossá vált, hogy petefészekrák esetén számos összefüggés megfigyelhető az immunrendszer működése és a betegség klinikai lefolyása között (17).

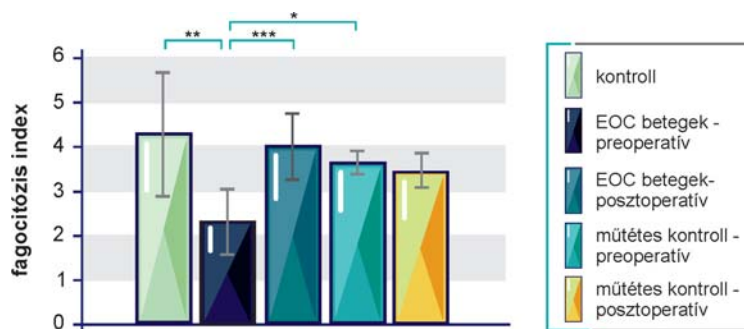


1. ábra. Epithelialis ovariumcarcinomás (EOC) betegek és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek (műtétes kontroll) műtét előtt (preoperatív) és a műtét utáni 7. napon (posztoperatív) gyűjtött vérmintáiból szeparált monociták fagocitózis indexe (FI) egészséges kontrolloktól származó monocitákkal összehasonlítva. Az ábrán FI átlagértékek $\pm$ szórások (SD) vannak feltüntetve.

*** $p<0,001$ szignifikáns különbség: EOC betegek pre- vs. posztoperatív FI-értékei között

** $p<0,01$ szignifikáns különbség: EOC betegek preoperatív vs. egészséges kontrollok FI-értékei között

* $p<0,05$ szignifikáns különbség: EOC betegek preoperatív vs. műtétes kontrollok pre- és posztoperatív FI-értékei között



2. ábra. Epithelialis ovariumcarcinomás (EOC) betegek és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek (műtétes kontroll) műtét előtt (preoperatív) és a műtét utáni 7. napon (posztoperatív) gyűjtött vérmintáiból szeparált neutrofil granulociták fagocitózis indexe (FI) egészséges kontrolloktól származó granulocitákkal összehasonlítva. Az ábrán FI átlagértékek $\pm$ szórások (SD) vannak feltüntetve.

*** $p<0,001$ szignifikáns különbség: EOC betegek pre- vs. posztoperatív FI-értékei között

** $p<0,01$ szignifikáns különbség: EOC betegek preoperatív vs. egészséges kontrollok FI-értékei között

* $p<0,05$ szignifikáns különbség: EOC betegek preoperatív vs. műtétes kontrollok preoperatív FI-értékei között

Eredményeink szerint előrehaladott stádiumú, magas grádusú, serosus epithelialis ovariumcarcinomás betegek citoreduktív műtete előtt gyűjtött vérmintáiból izolált perifériás monocitáinak és granulocitáinak fagocitafunkciója szignifikánsan csökkent egészséges kontrollszemélyek sejtjeinek fagocitafunkciójához képest. Míg jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek preoperatív mintáiból szeparált monocitáinak és granulocitáinak fagocitafunkciója és az egészséges személyek megfelelő sejtjeinek funkciója között nem volt szignifikáns eltérés. Hasonló eredményt mutatott egy, a szakirodalomban megtalálható, emlőrákos betegek perifériás vérmintáiból izolált monociták fagocitafunkcióját vizsgáló kutatás, melynek során a betegség stádiumának függvényében szignifikánsan csökkent fagocitafunkciót tapasztaltak egészséges kontrollokhoz képest (18).

Kutatásunk során a petefészekrákos betegek monocitáinak és neutrofil granulocitáinak fagocitafunkcióját a betegek citoreduktív műtete előtt és a 7. posztoperatív napon gyűjtött vérmintákból is meghatároztuk. Annak pontos megállapítására, hogy maga a műtéti beavatkozás hatással van-e a sejtek fagocitózisára, kutatásunk során jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegség miatt hasi műtéten átesett betegek pre- és posztoperatív vérmintáiból szeparált monociták és neutrofil granulociták fagocitafunkcióját is vizsgáltuk. A jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek esetén a preoperatív vérmintából szeparált monociták és neutrofil granulociták fagocitózis indexei nem mutattak szignifikáns eltérést a posztoperatív fagocitózis értékekhez képest. Mindemellett a jóindulatú daganatos betegek mindkét sejtípusának pre- és posztoperatív fagocitózis indexei és az egészséges kontrollok megfelelő sejtjeinek fagocitózis-index értékei sem különböztek szignifikánsan.

A jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegekkel ellentétben az ovariumcarcinomás betegek esetén posztoperatív mérés idejére a monociták és granulociták fagocitózis indexei szignifikánsan emelkedtek a preoperatív értékekhez viszonyítva, és elérték az egészséges kontrollok megfelelő sejtjeinek fagocitózis indexét. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a műtéti beavatkozás önmagában nem változtatja meg szignifikánsan a monociták és granulociták fagocitafunkcióját, és feltételezhetjük, hogy petefészekrákos betegek esetén a fagocitafunkció debulking műtétet követő növekedése az ovariumcarcinoma eltávolításának következménye, mely a daganat immunrendszert befolyásoló képességére utalhat. Előbbiek alapján feltételezhető, hogy a tumor vagy annak mikrokönyezete olyan faktorokat termelhet, melyek a neutrofil granulociták és monociták fagocitafunkcióját deprimálják, és a tumor eltávolítását követően e faktorok termelése csökken vagy megszűnik. A fagocitafunkciót csökkentő faktorok pontos azonosítása további kutatások célja lehet.

IRODALOM

1. Coosemans A, Decoene J, Baert T, Laenen A, Kasran A, Verschuere T, et al. Immunosuppressive parameters in serum of ovarian cancer patients change during the disease course. *Oncoimmunology* 2015;5(4):e1111505.
2. Mayer C, Darb-Esfahani S, Meyer AS, Hübner K, Rom J, Sohn C, et al. Neutrophil granulocytes in ovarian cancer – induction of epithelial-to-mesenchymal-transition and tumor cell migration. *J Cancer* 2016;7:546–54.
3. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehoul J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061.
4. Schorge JO, Bregar AJ, Durfee J, Berkowitz RS. Meigs to modern times: The evolution of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;149(3):447–54.
5. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2015;26(4):336–42.
6. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:126–38.
7. Lim JJ, Grinstein S, Roth Z. Diversity and versatility of phagocytosis: roles in innate immunity, tissue remodeling, and homeostasis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:191.
8. Nicolás-Ávila JA, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity* 2017;46:15–28.
9. Carneiro VMA, Bezerra ACB, Guimaraes M do CM, Muniz-Junqueira MI. Decreased phagocytic function in neutrophils and monocytes from peripheral blood in periodontal disease. *J Appl Oral Sci* 2012;20:503–9.
10. Lampé R, Kövér Á, Szűcs S, Pál L, Árnas E, Ádány R, Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J Reprod Immunol* 2015;107:26–30.
11. Kovács AR, Pál L, Szűcs S, Lukács L, Póka R, Lampé R. Monocyták és neutrophil granulocyták fagocitafunkciója ovariumcarcinómában. [Phagocytic function of monocytes and neutrophil granulocytes in ovarian cancer]. *Orv Hetil* 2018;159(33):1353–1359.
12. Böyum A. Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages. *Scand J Immunol* 1976;5:9–15.
13. Hed J, Hallden G, Johansson SG, Larsson P. The use of fluorescence quenching in flow cytometry to measure the attachment and ingestion phases in phagocytosis in peripheral blood without prior cell separation. *J Immunol Methods* 1987;101:119–125.
14. Vrsalovic M, Vrsalovic MM, Presecki AV, Lukac J. Modulating role of alcohol and acetaldehyde on neutrophil and monocyte functions in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:462–5.
15. Busetto S, Trevisan E, Patriarca P, Menegazzi M. A single-step, sensitive flow cytometric assay for the simultaneous assessment of membrane-bound and ingested *Candida albicans* in phagocytosing neutrophils. *Cytometry A* 2004;58:201–6.
16. Chimal-Ramírez GK, Espinoza-Sánchez NA, Fuentes-Pananá EM. Protumor activities of the immune response: insights in the mechanisms of immunological shift, oncotaining, and oncopromotion. *J Oncol* 2013;2013:835956.
17. Charbonneau B, Goode EL, Kalli KR, Knutson KL, Derycke MS. The immune system in the pathogenesis of ovarian cancer. *Crit Rev Immunol* 2013;33(2):137–64.
18. Arsenijević N, Baskić D, Popović S, Ristić P, Ćimović L. Preliminary study of mononuclear phagocytosis during breast cancer therapy. *J BUON* 2005;10:105–9.