

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika¹
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár),
Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: dr. Gergely Lajos egyetemi tanár)²

Klasszikus Kaposi sarcoma, retrospektív tanulmány **Classical Kaposi's sarcoma, retrospective study**

REMENYIK ÉVA DR.^{1*}, JUHÁSZ ATTILA DR.^{1,2*}, VERES IMRE DR.¹,
 HUNYADI JÁNOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 25 HIV negatív, klasszikus Kaposi sarcomában szenvedő beteg klinikai adatait elemzik az utóbbi 10 év beteg-dokumentációja alapján. A diagnózis szövettani vizsgálaton alapult. A kóroki humán herpesvírus 8 (HHV8) fertőzés jelenlétét szerológiai tesztekkel, valamint a léziók biopsziás mintáiból származó DNS nested PCR-rel határozták meg. Minden vizsgált beteg HHV8 szeropozitív volt. HHV8 DNS-t 25/28 biopsziás mintában detektáltak. A tumorok klonális eredetét igazolták. A betegek egyharmada csökkent CD4/CD8 arányt mutatott. Elemzik a terápiás választ. A ma elfogadott patomechanizmus szerint a KS kezdetben vírus indukálta poliklonális sejtproliferáció. Tartós fennállása során valódi tumoros klón szelektálódhat. A tanulmány klinikai és laboratóriumi eredményei is alátámasztják ezt a teóriát. A KS kezelésében jelenleg kuratív szisztémás terápiával nem rendelkezünk. A radioterápia és interferon alfa kombinációja a legtöbb generalizált esetben a tünetek stagnálását éri el. A jövő kutatásainak fókuszában még hatékonyabb immunmoduláns és antivirális kezelés kifejlesztése állhat.

Kulcsszavak:
klasszikus Kaposi sarcoma - humán
herpesvírus 8 - PCR - szerológia

SUMMARY

25 HIV negative classical Kaposi's sarcoma patients' clinical data were retrospectively analyzed from their last ten-year hospital record. Histological examination established the diagnosis. Human herpes virus 8 (HHV-8) infection of the patients was confirmed by serological tests of serum samples and nested PCR of extracted DNA from lesional biopsies. All the patients were HHV8 seropositive. HHV8 DNA was detected in 25/28 biopsy samples. Clonal origin of the tumors was confirmed. CD4/CD8 was decreased in one third of the patients. Therapeutic responses were analyzed. According to the accepted pathomechanism, KS is started as a viral triggered polyclonal cell proliferation. During its long lasting duration tumor clone can be selected. Clinical and laboratory results of this study support this theory. In the treatment of KS no curative systemic treatment has been developed. Combinations of radiotherapy and interferon alfa resulted in only stationary response in most of the generalized cases. In the future more effective immunomodulant and antiviral treatment is needed based on the currently accepted pathomechanism.

Key word:
classical Kaposi's sarcoma - human herpes
virus 8 - PCR - serology

A ma négyféle klinikai formában megjelenő Kaposi sarcomát Kaposi Mór 1872-ben írta le (1). A különböző formák (1. klasszikus vagy mediterrán, 2. epidémiás vagy AIDS-hez társult, 3. endémiás vagy afrikai és 4. iatrogén vagy transzplantációs) közös jellemzője a szövettani kép, valamint a humán herpesvírus 8 (HHV8) kóroki szerepe a patomechanizmusban. A klinikai megjelenés sok esetben hasonlóságot mutat. A jellegzetes elemi jelenségek: folt, papula, csomó, és tumor multicentrikus együttes előfordulása, valamint kékeslila vagy vörös színe legtöbb esetben kórjelző, de különösen az epidémiás és endémiás formában ettől jelentősen eltérhetnek a léziók. Számos

lokális (sebészi-, krio-, radioterápia, intrafokális kezelések) és szisztémás (interferon, citosztatikumok, antivirális szerek) kezelési lehetőség ismert változó terápiás válasszal. Lényeges különbség van az egyes formák lefolyásában. Az endémiás típus florid és limfadenopátiás alakja gyakran letális. A többi forma elvétele okozza közvetlenül a beteg halálát (2). A közlemény tárgyát képező HIV negatív klasszikus KS ritka betegség. Kelet-európai, mediterrán vagy zsidó származásúakon gyakoribb. Férfi dominancia jellemzi. Az esetek 2/3-a ötven év feletti korban kezdődik. A fentebb említett típusos tünetek (kékes-vörös foltok, papulák, csomók) többnyire az alsó végtagon kezdődnek, legtöbbször szimmetrikusan, vagy gyorsan szimmetrikussá, multicentrikussá válnak, nem ritkán

* Az első két szerző azonos mértékben járult a munkához

nagyobb összefolyó plakkok alakulhatnak ki (3). Az érintett végtagokon gyakori a nyirokódéma (4). A típusos megjelenés mellett izolált léziók formájában is jelentkezhetnek (5). Előfordulhatnak nagy tumorok és nagyon ritkán bullaszerű képletekként is (lymphangiomászerű variáns) (6, 7). A klasszikus KS tünetei lassan progrediálnak. A betegség ritkán eredményezi közvetlenül a beteg halálát. Anaplasztikus, belső szerveket is érintő (8) elfajulását kb. 4-5%-ra teszik (9). Régebben más malignómák gyakoribb társulását feltételezték, de objektív vizsgálatok ezt nem igazolták. Az egyéb daganatok valóban gyakoribbak, de a magas életkort tekintve az átlag populációhoz képest ez a tumorgyakoriság növekedés nem szignifikáns (3).

Jelen közleményben 25 klasszikus KS-ban szenvedő beteg klinikai dokumentumainak retrospektív feldolgozásával vizsgáltuk a HHV8 szeroprevalencia, klonalitás, klinikai jellegzetességeket, terápiás választ saját eseteinkben.

Módszerek

Betegek: Az utóbbi 10 évben a DEOEC Bőrklínikán kezelt és gondozásba vett 25 klasszikus KS beteg klinikai adatainak retrospektív feldolgozását végeztük. A kórlapok, ambuláns kártyák és 1996 után a kórház informatikai rendszer (MedSolution), valamint a Fotoderma digitális képkezelő elektronikus programunk volt a klinikai dokumentáció forrása.

Hisztológiai vizsgálat: a KS diagnózisának felállítása a DEOEC Bőrklínika hisztológiai laboratóriumában történt. Legtöbb esetben hematoxin-eozin festéssel, melyet alkalmanként kiegészítettünk immunoperoxidáz módszerrel.

Molekuláris biológiai feldolgozás:

PCR: DNS extrakció után a HHV8 vírus genom nested PCR amplifikációja történt. Az első primerpárja minor capsid protein génszakaszát sokszorozította (10). A belső primerpár (11) 172 bázispár nagyságú terméket adott. Szekvenálás: A nested PCR termék szekvenancia analízise egyszálú DNS konformációs polimorfizmus (SSCP) vizsgálattal és szekvenálással történt (fmol DNA Cycle Sequencing System, Promega) (12).

HHV8 szerológiai vizsgálat:

A szerológiai vizsgálat kivitelezésekor az anti-LANA antitestek kimutatásán alapuló klasszikus immunfluoreszcens IFA módszert, valamint két ELISA-t használtunk. Az egyik egy peptid ELISA, ahol small virus capsid antigén (sVCA) (ORF65) karboxiterminális antigéndeterminánsának megfelelő 14 aminosavból álló szintetikus oligopeptid az antigén, a másikban egy biotinilált rekombináns ORF K8.1 fúziós fehérjét alkalmaztunk srteptavidin capture ELISA-ban (12, 13).

Eredmények

A klasszikus KS-ra jellemző klinikai adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze:

A betegség általában idős korban kezdődik (átlag életkor a diagnózis felállításakor: 62,04 17-81 év) 15 beteg a tünetek jelentkezésekor már hatvan év feletti volt. Férfidominanciát észleltünk (férfi:nő 3:1). Többnyire hosszú lefolyás jellemzi: átlag: 6,48 év (25-2 év) (követés ideje: 1-10 év). A kezdeti lassú progressziót jól jellemzi egy roma fiatalember (7. beteg) esete. Első tünete

17 éves korában jelentkezett, majd 22 évi tünetmentesség után a generalizált bőrtumorok kombinált kezelés ellenére belservesi metasztázisokkal 3 év alatt halálhoz vezettek. Betegeink közül 15/25 esetben csak alsó végtagi lokalizációt, míg 9/25 esetben generalizáltan észleltünk bőrtüneteket. Egy izoláltan a penisre lokalizálódó esettel találkoztunk (12. beteg), ahol a sebészi eltávolítás végleges megoldást jelentett. Az első tünetek és a diagnózis felállítása között átlagosan fél év telt el (6,48 hónap, 2-22 hónap). A leggyakrabban alkalmazott kezelés a radio-terápia volt 20/25. A legtöbb esetben gyorsított elektron besugárzást alkalmaztunk az érintett testtájékon. 15/25 beteg részesült rövidebb, vagy hosszabb idejű (3 hét, 6 hónap) alacsony dózisú (heti 3x3-5 millió NE) interferon alfa (IFN α) kezelésben, 14 esetben sugárterápiával kombináltan. A kezelés idejének a finanszírozási gondok szabtak határt. Az előrehaladottabb állapotú (II, IV. stádiumú), a lokális és a hozzáférhető IFN α kezeléssel remisszióba nem hozható betegek esetében citosztatikum adására került sor. 3. beteg monoterápiában kapott citosztatikumot, 4 kombinációban. 3 anaplasztikus KS-ban szenvedő beteg halálát citosztatikus kezelés ellenére progrediáló KS okozta. A 16t jelű beteg esetében a gyors, egyéb okból történt elhalálozás (myocardialis infarctus) miatt nem ítélték meg a terápiás választ, 1 beteg a követésből kiesett (14. sz. eset). 6 beteg mutatott komplett remissziót (2-5 éves követés alatt). 6 beteget veszítettünk el a KS-val közvetlenül nem összefüggő betegség miatt. 9 beteg tüneteit a kezeléseik időlegesen visszaszorították, de recidívákra számítani lehet. 5/25 beteg esetében egyéb tumort észleltünk (2 prostata, 3 limfoproliferatív és 1 rectum) egy beteg (24. sz. eset) a KS-án kívül 2 másik malignus tumorban is szenved (14). Két független családi halmazódást észleltünk: 1 apa és fia (5a. sz. beteg és 21f. sz. beteg), valamint két testvér (3t. és 16t. beteg).

HHV8 vírus jelen van KS-ban. A vizsgált, tumoros KS-ás minták mindegyikében (19/19), míg a plakkok nagyobb részében 5/6, a foltok esetén a minták kisebb részében 1/3 volt detektálható a HHV8 vírus genom (2. táblázat). A gondozott betegeinknél elvégeztük a HHV8 vírus szerológiát. Anti-LANA IFA 15/16, K8.1 ELISA 14/16, sVCA ELISA 11/16 esetben adott pozitívítást. 10 beteg mindhárom módszerrel pozitív eredményt adott. 4 beteg két, további 1-1 beteg pedig egy módszerrel bizonyult HHV-8 szeropozitívnak.

KS tumorokban klonális sejtproliferáció igazolható. 6 betegből multiplex (2-6), különböző időkben (4 esetben), különböző anatómiai lokalizációból eltávolított tumorok formalinnal fixált paraffinba ágyazott blokkja állt rendelkezésünkre. A tumorokból izolált DNS nested PCR mintáiból a DNS szekvenciák polimorfizmusát vizsgáló SSCP analízist végeztünk. Az azonos betegből származó különböző minták azonos SSCP mintázata felvetette, hogy a minták azonos bázisszekvenciájú DNS szakaszoknak felelnek meg (1. ábra). Ezt direkt szekvenálással bizonyítottuk is. A vírusszekvenciák azonossága egy egyénen belül klonalításra utal.

Sorszám	Kor /év	Nem	Lokalizáció	Fennállás hónap	Stádium	CD4/CD8 Norm:>1,5	Terápia						Eredmény				Más tumor
							Sebészi	Sugár	IFN	Citoszt..	Kryo	Antiviralis	CR	PR/R	Exitus		
															KS	NR	
1	55	F	G	11	III	1.92		x	x					x			
2	71	F	L	4	IV	1.83	x	x	x	Bleo	x			x		x	Rectum
3t	67	F	G	7	IV	2.94		x	x	Bleo, Vinc	x				x		
4	74	F	G	9	III	1.66	x	x						x			Prostata
5a	69	F	G	4	III	1.03		x					x			x	
6	71	F	G	7	IV	1.28	x	x	x	Bleo Doxo	x				x		
7	17	F	G	22	IV	1.07	x	x	x	Bleo Vin	x				x		
8	61	F	G	12	III	nv		x	x					x			
9	54	F	G	7	III	0.77		x						x			Lymphoma
10	77	N	G	10	III	nv		x						x			
11	75	N	G	2	III	nv		x	x					x		x	
12	34	F	Penis	5	I	2.2	x						x				
13	40	F	G	8	II	1.46		x	x				x				
14	78	F	G	12	III	nv		x	x	Vin				nk			
15	81	N	G	10	III	1.54	x		x					x			
16t	69	F	G	2	III	1.83								nk		x	Lymphoma
17	47	N	G	7	III	nv		x	x					x			
18	49	F	L	2	I	1.64		x					x				
19	72	N	L	3	II	1.57		x	x					x		x	
20	53	N	L	2	I	nv	x						x				
21f	45	F	2L	2	II	2.03		x	x					x			
22	69	F	2L	4	II	1.59		x	x		x			x			
23	76	F	L	2	I	1.67	x						x				
24	77	F	2L	2	II	1.23		x		Vin				x			CLL, Prostata
25	70	F	2L	6	IV	nv		x	x	Bleo, Vin				x		x	

1. táblázat
Klinikai adatok

Megjegyzés: kor: életkor a felfedezés évében

Fennállás: a tünetek fennállása a diagnózis felállítása előtti hónapokban.

Stádium: a vizsgálat végén vagy az exitus idején

Rövidítések: t: testvérek, f: fiú, a: apa, F: férfi, N: nő, G: generalizált, L: láb, nv: nem vizsgált,

Bleo: bleomycin,

Vin: vincristin, Doxo: doxorubicin

CR komplett remisszió, PR/R partialis remisszió/recurrencia, KS: exitus KS miatt,

NR: az exitus nem függ össze a KS-val, nk: nem követett

Klinikai tünet	HHV-8 +	HHV-8 –
Folt	1/3	2/3
Plakk	5/6	1/6
Tumor	19/19	0/19
Összesen	25/28 (89%)	3/28 (11%)

2. táblázat

HHV-8 DNS kimutathatósága KS léziókból

Különböző klinikai megjelenésű léziókból vett biopsziás minták formalin fixált paraffinba ágyazott blokkjaiból kivont DNS-sel nested-PCR amplifikáció történt a módszerekben leírtak szerint

Egyéb eredmények: Hisztopatológiai tudományos feldolgozást jelen tanulmányban nem végeztünk. A laboratóriumi leletekből említést érdemel, hogy természetesen minden beteg HIV negatív volt és egyharmaduk alacsony CD4/CD8 arányt mutatott.

Megbeszélés

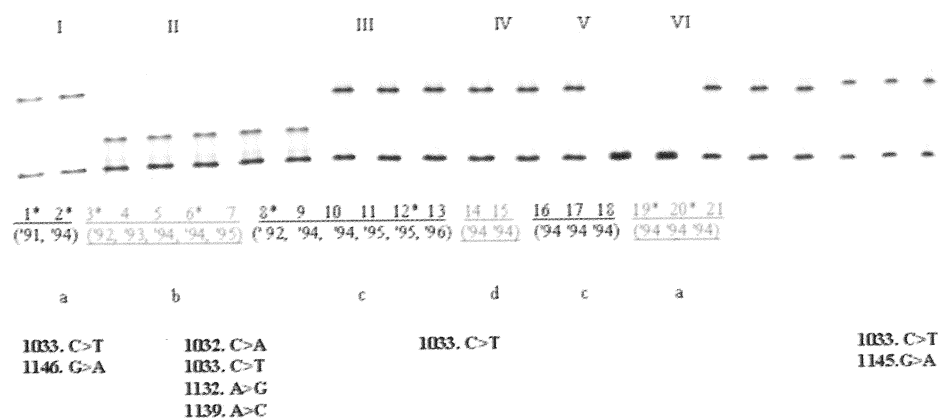
A vizsgált betegcsoport jól reprezentálja a klasszikus KS-ban az irodalomból ismert klinikai képet és kórlefolyást. A betegek felében 60 év fölött kezdődtek a tünetek, melyek leggyakrabban a lábszárat érintik és a léziók multiplexek. Infektív, illetve genetikai faktorok jelentőségét az általunk megfigyelt családi esetek is felvetik.

A KS kezelésben a különböző formákban egységesen alkalmazható prognózist és kezelési stratégiát támogató stádiumbeosztás nincs. A klasszikus KS klinikai formánál az olasz szerzők most megjelent ajánlása követhető (15).

A diagnózis felállításában a szövettani vizsgálat a legfontosabb eszköz. A KS hisztopatológiai komplex folyamat, de két fő jellemző komponense van. Az egyik az ér ürök szabálytalan felszaporodása, a másik az orsósejtes proliferáció. Arányuk változó. Társuló jellegzetesség még az extravazális vvt, és a hemosziderin pigmentáció, valamint a kevert gyulladásos infiltráció. Ezek aránya jelentősen függ az elemi jelenségtől (folt, papula, csomó) (16, 17). Az epidemiológiai adatok alapján már korábban is feltételezték vírus oki szerepét a KS hátterében, de csak 1994-ben sikerült azonosítani egy új DNS vírust a herpeszvírus 8-at (10). Etiológiai szerepe a KS-ban bizo-

nyítottnak tekinthető. A HHV8 onkogén hatású. A látens vírusfertőzött sejtek folyamatos virális fehérjéket expresszálnak, ezek onkogének és/vagy celluláris tumorszuppresszor fehérjék működését akadályozzák, sejtranszformáló, anti-apoptotikus, angiogenetikus hatásúak, mások elősegítik az immunrendszer elkerülését (18). A HHV8 vírus jelenlétét biopsziás mintákban saját betegeinkben is ki tudtuk mutatni. A hisztológiai kép celluláris összetevőiből várhatóan azt az eredményt kaptuk, hogy minél kisebb a léziókban az orsósejtes proliferáció (folt) annál kisebb a vírus DNS kimutathatóságának az esélye (2. táblázat). Sokáig kérdéses volt, hogy valódi neoplázia vagy reaktív folyamat-e a KS. Multiplex léziók, spontán regresszió, a korai tünetekben az érproliferáció és gyulladásos sejtek nagy száma reaktív folyamat mellett szól. A tumorok egyetlen kontrollálatlanul osztódó sejtől származnak, tehát monoclonálisak, míg egy reaktív folyamat, különböző eredetű sejtpopulációt tartalmaz. A klonalitás-vizsgálat lehetőséget ígér a reaktív vagy tumoros kérdés eldöntésére. Nőkön alkalmazható az X kromoszómára lokalizált génpolimorfizmus meghatározása (19). További lehetőség a vírus DNS szekvencia vizsgálata (20). Az általunk elemzett 6 beteg tumoros léziói a HHV8 genomszekvenia vizsgálata alapján klonálisnak bizonyultak (1. ábra) (21). A patomechanizmus kutatások azt támasztják alá, hogy a HHV8 vírus által indukált proliferatív gyulladásos folyamat tartós fennállása autokrin parakrin és környezeti hatásokra szelektálódó valódi lokális tumoros sejtproliferációba torkollik (2, 20).

A KS differenciál diagnózisában egyéb vascularizált lézióktól kell elkülöníteni. Ezek a pyogen granuloma pseudo-KS, bacillaris angiomatosis, a hemangiopericytoma és angiosarcoma. A vírus kimutatása a léziókból



/ szekvenált minták

1. ábra

SSCP mintázat

6 (I-VI) beteg különböző időkből (a biopszia éve) eltávolított tumorának paraffinba ágyazott blokkjaiból történt DNS szeparálás után végzett egyszálú DNS konformáció polimorfizmus (SSCP) vizsgálat. Az azonos aláhúzási szakaszok azonos betegből származó mintákat jeleznek. A vastagon szedett számok a * jelzett minták szekvenálása után észlelt mutációk helyét, a betűk a báziscserét mutatják.

differentiáldiagnosztikai segítség lehet. Szexuális, horizontális, materno fetalis vírusátvitelre vannak bizonyítékok (22). A vírushordozók szűrése szerológiai próbákkal történik. Egységesen elfogadott módszer nincs. Kezdetben széles körben az anti-LANA antitestek kimutatásán alapuló immunfluoreszcens assayt használtak. A módszer eszköz- (fluoreszcens mikroszkóp) és munkaigényessége miatt egyéb gyorsabban kivitelezhető módszereket is alkalmaznak. Teljes vírust, immunogén lítikus vagy latens antigéneket, teljes peptid, vagy rekombinans peptid epitópokat használnak ELISA és immunoblot technikával. Miután a specificitás növelése a szenzitivitás csökkenését eredményezi és fordítva is, ezért a módszerek kombinációja ajánlható (18). Ezt támasztják alá saját vizsgálati eredményeink is. Tünetes KS betegeken a HHV8 szerológia magas titerben pozitív. A vírus jelenléte kimutatható KS, vagy más a HHV8 által összefüggésbe hozott betegségek (Body cavity lymphoma, Castlemann betegség) nélkül is, mint azt populációs szerológiai tanulmányok mutatják. A véradokon végzett vizsgálataink alapján a régióknak szeroprevalanciája 2,28-3,5% (13). Ez megfelel a földrajzi elhelyezkedésünkből várható prevelanciának (23). A tünetek kialakulásában jelentőséget tulajdonítanak a szervezet immunállapotának (24, 25). Az AIDS-ben a KS gyakorisága, valamint az immunosuppresszió mértékétől függő iatrogén KS-ás tünetek ezt erősen felvetik. Klasszikus KS-ban ellentmondó adatok láttak napvilágot a csökkent immunreaktivitás igazolására. Mindenesetre érdemes kiemelni, hogy az általunk vizsgált populáció egyharmadában a celluláris immunreaktivitás laboratóriumi paraméterének tartott CD4/CD8 arány csökkent.

A KS-ban alkalmazandó egységes terápia nincs. A lokális sebészi, laser, krio-, radioterápia mellett a patomechanizmust tekintve antivirális, apoptosist indukáló, antiangiogén, antiproliferatív hatású szereket alkalmazhatunk lokálisan, vagy szisztémásan (26). A kezelésekkel többnyire tüneti eredményt érhetünk el, mely az esetek nagy részében kielégítően morbusstatikus. Az agresszívebb formákban számos antiproliferatív citosztatikum (etoposid, paclitaxel, daunorubicin) kedvező hatását írták le (2). A patomechanizmus kutatások alapján mint azt láttuk, a KS vírus által elindított multifokális proliferatív betegség, melyben a hosszas fennállás során környezeti faktorok (vírustermékek, terápiás anyagok: sugár, citosztatikum) hatására malignus sejtek szelektálódnak a részleges immundeficienciában szenvedő egyéneken és valódi klonális tumort hoznak létre. Ezek alapján antivirális és immunterápia lenne a legmegfelelőbb terápiás választás a klasszikus KS korai szakaszának kezelésére (18). A ma forgalomban lévő szerek közül leginkább az interferon alfa ezen követelményeknek megfelelő szer. Hatékonyságát AIDS-hez társult KS-ban bizonyították, így indikációs körébe is tartozik. Bár a klasszikus KS-ban is hatásos, erről sporadikus közlemények számolnak be. Mi a saját anyagunkban objektív eredményekről nem tudunk nyilatkozni, mivel a gyógyszer Magyarországon a klasszikus KS-ban nem támoga-

tott, így alkalmazása a gyártó cégek nagylelkűségén és/vagy alkalmanként egyedi engedéllyel oldható meg. További patomechanizmus-, farmakológiai és klinikai kutatások szükségesek a valódi kuratív kezelés kifejlesztéséhez.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció az alábbi támogatások felhasználásával készült: dr. Remenyik Éva ETT-107/2001, dr. Juhász Attila ETT-116/2001, Békésy György posztdoktori ösztöndíj BÓ 74/2002.

IRODALOM

1. Kaposi M.: Idiopathisches multiples pigmentsarcom der haut. Arch. Dermatol Syphilis (1872) 4, 265-273.
2. Hengge U. R., Ruzicka T., Tyring S. K., Stuschke M., Roggendorf M., Schwartz R. A. et al.: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. Lancet Infect Dis (2002) 2, 281-92.
3. Friedman Birnbaum R., Weltfriend S., Katz I.: Kaposi's sarcoma: retrospective study of 67 cases with the classical form. Dermatologica (1990) 180, 13-7.
4. Simonart T., Dobbeleer G. D., Peny M., Fayt I., Parent D., Voooren J. et al.: Pre-Kaposi's sarcoma: an expansion of the spectrum of Kaposi's sarcoma lesions. European Journal of Dermatology (1999) 9, 480-2.
5. Chun Y. S., Chang S. N., Park W. H.: A case of classical Kaposi's sarcoma of the penis showing a good response to high-energy pulsed carbon dioxide laser therapy. The Journal of Dermatology (1999) 26, 240-3.
6. Davis D. A., Scott D. M.: Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma: etiology and literature review. Journal of the American Academy of Dermatology (2000) 43, 123-7.
7. Somos S., Farkas B.: Immunomodulatory treatment with low-dose interferon-alpha and oral retinoic acid in lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. Anticancer Research (2000) 20, 541-5.
8. Coll J., Pedro Botet J., Pallas J. O., Gimenez Arnai A. M., Baranco C.: Classic Kaposi's sarcoma with pulmonary involvement in an HIV-negative woman. Clinical and Experimental Dermatology (1995) 20, 410-2.
9. Brenner B., Weissmann Brenner A., Rakowsky E., Weltfriend S., Fenig E., Friedman Birnbaum R. et al.: Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. Cancer (2002) 95, 1982-7.
10. Chang Y., Cesarman E., Pessin M. S., Lee F., Culpepper J., Knowles D. M. et al.: Identification on herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science (1994) 266, 1865-9.
11. Whitby D., Howard M. R., Tenant Flowers M., Brink N. S., Copas A., Boshoff C. et al.: Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. Lancet (1995) 346, 799-802.
12. Juhász A., Remenyik É., Hunyadi J., Gergely L.: Humán herpeszvírus-8 specifikus antitestek előfordulása magyar véradokon és Kaposi-sarcomás betegeken. Orvosi Hetilap (1998) 139, 3001-4.
13. Juhász A., Remenyik É., Kónya J., Veress G., Bégány A., Andirkó I. et al.: Prevalence and age distribution of human herpesvirus-8 specific antibodies in Hungarian blood donors. J. Medical Virology (2001) 64, 526-30.
14. Váróczy L., Miltényi Z., Keresztes K., Gergely L., Remenyik É., Illés Á.: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukémiában szenvedő betegünkénél. Magyar Belorvosi Archivum (2003) 56, 127-30.
15. Brambilla L., Boneschi V., Taglioni M., Ferruci S.: Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. European Journal of Dermatology (2003) 13, 83-6.

16. Boshoff C., Weiss R. A.: Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences (2001) 356, 517-34.
17. Tapper J. W., Conant M. A., Wolfe S. F., Berger T. G.: Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. Journal of the American Academy of Dermatology (1993) 28, 371-95.
18. Sarid R., Klepfish A., Schattner A.: Virology, pathogenetic mechanisms, and associated diseases of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). Mayo Clinic Proceedings (2002) 77, 941-9.
19. Delabesse E., Oksenhendler E., Lebbe C., Verola O., Varet B., Turhan A. G.: Molecular analysis of clonality in Kaposi's sarcoma. Journal of Clinical Pathology (1997) 50, 664-8.
20. Judde J. G., Lacoste V., Briere J., Kassa Kelembho E., Clyti E., Couppie P. et al.: Monoclonality of oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. Journal of the National Cancer Institute (2000) 92, 729-36.
21. Juhász A., Remenyik É., Szarka K., Veress G., Hunyadi J., Gerely L.: Consistent polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism pattern of human herpesvirus-8 in the course of classical Kaposi's sarcoma assumes its clonal origin. Journal of Medical Virology (1998) 54, 300-4.
22. Vitale F., Viviano E., Perna A. M., Bonura F., Mazzola G., Ajello F. et al.: Serological and virological evidence of non-sexual transmission of human herpesvirus type 8 (HHV8). Epidemiology and Infection (2000) 125, 671-5.
23. Serraino D., Toma L., Andreoni M., Butto S., Tchangmena O., Sarmati L. et al.: A seroprevalence study of human herpesvirus type 8 (HHV8) in eastern and Central Africa and in the Mediterranean area. European Journal of Epidemiology (2001) 17, 871-6.
24. Dobozy A., Husz S., Hunyadi J., Berkó G., Simon M.: Immune deficiencies and Kaposi's sarcoma. The Lancet 1973. 2, 625.
25. Touloumi G., Hatzakis A., Potouridou I., Milona I., Strarigos J., Katsambas A. et al.: The role of immunosuppression and immune-activation in classic Kaposi's sarcoma. International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer (1999) 82, 817-21.
26. Toschi E., Sgadari C., Monini P., Barillari G., Bacigalupo I., Palladino C. et al.: Treatment of Kaposi's sarcoma-an update. Anti-Cancer Drugs (2002) 13, 977-87.

PÁLYÁZAT BŐRGYÓGYÁSZOKNAK

Fucidin®
Fusidic acid /
sodium fusidate

A Medicine & Business Kft., a LEO Pharma hazai képviselője pályázatot hirdet bőrgyógyász szakorvosok és rezidensek számára „Bőr- és lágyrészfertőzések Fucidin® sav kezelésével - saját tapasztalatok” címmel.

A következő témákban kérjük a pályázatok beadását:

1. Primer bőr- és lágyrészfertőzések kezelésének hatásossága Fucidin savval (hazai tapasztalatok).
2. Atopiás dermatitis talaján kialakult másodlagos bakteriális fertőzések kezelése Fucidin® savval (lokális corticosteroid és Fucidin® sav kezelések kombinált alkalmazásának tapasztalatai).
3. Beteg compliance és a Fucidin® sav kezelés hatásosságának összefüggései.
4. Fucidin® sav kezelés költséghatékonysága.
5. Fucidin® sav kezelés alkalmazásának speciális esetei (pl. MRSA).

A munka elkészítése során a következő formai követelményeket kérjük betartani:

- Bevezetés (a kezelésre vonatkozó irodalmi összefoglalás, az irodalmi áttekintés alapján megfogalmazott főbb kérdések és ezek relevanciája a jelen kutatási témára, a munka céljának megfogalmazása).
- Módszertan (beteganyag, kiválasztás módszerei, kiválasztott epidemiológiai vizsgálat típusa, adatgyűjtés és feldolgozás módszerei, statisztikai elemzés).
- Eredmények, Megbeszélés és Konklúziók.

A vizsgálatba minimum 30 beteget kell bevonni. A vizsgálat beadásának határideje: **2004. november 30.**

A benyújtott pályázatokat egy vezető bőrgyógyászból álló klinikai csoport bírálja el.

A benyújtott pályázatok díjai:

150 000 Ft (Fődíj)

110 000 Ft (Második díj)

70 000 Ft (Harmadik díj)



A pályázattal kapcsolatos további információkat kaphat: Medicine & Business Kft., Budapest, 1039, Zrínyi u. 21. Csallós Viktória marketing menedzser (tel.: 2437846) vagy Dr. Kassai Erzsébet bőrgyógyász szakorvos, a LEO Pharma területi képviselője (tel.: 06 20 9704772)