

A KLÍMAVÁLTOZÁS ÉS A FEJ–NYAKI ONKOLÓGIA

Kásler Miklós

PhD, tanszékvezető egyetemi tanár, főigazgató,
Pécsi Onkoterápiás Klinika, Országos Onkológiai Intézet
m.kasler@oncol.hu

Összefoglalás

A szerző összefoglalja a fej–nyaki rákok előfordulási adatait, valamint a kiváltó okokat, illetve azokat a molekuláris szintű változásokat, amelyek a magyar populációban a fej–nyaki rákok kialakulásához és progressziójához vezetnek.

Ismerteti a klímaváltozás miatt létrejövő migráció várható hatását, a hazai fej–nyaki rákmorbilitás és mortalitás gyakoriságát, megjelöli a megelőzés esetleges módjait.

Bevezetés

Az onkológiai diagnosztika és terápia rohamos fejlődése jelentős sikereket ért el a civilizált országok második leggyakoribb halál oka, a rákbetegségek gyógyításában. A rákos átalakulás, növekedés, áttétképződés, a prognózis, a prediktív faktorok és a terápia érzékenységeinek számos molekuláris paraméterét ismertük meg. Felderítettük a rák kialakulásában szerepet játszó külső és belső tényezők jelentős részét, azok hatásmechanizmusát. Tudjuk azt, hogy a fenti körülmények különböző populációkban más és más szerepet játszanak. Számos tényező között a rák kialakulásában egyre inkább számolni kell a klímaváltozás és a nyomában fellépő migráció hatásaival,

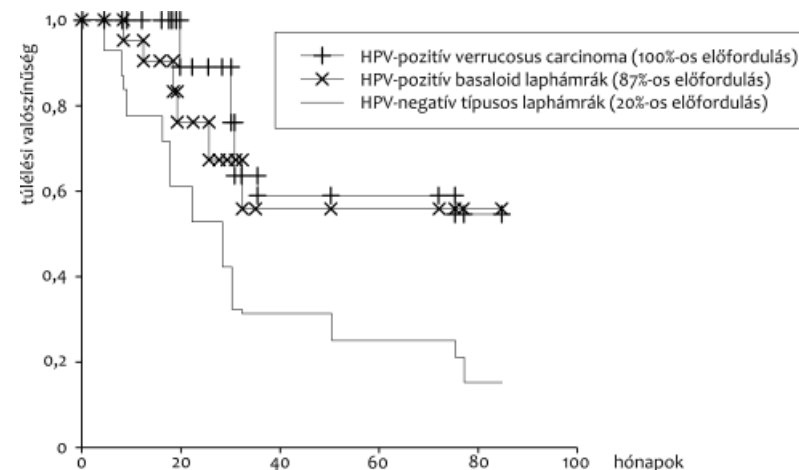
hiszen az éghajlatváltozás újabb rákos tényezők megjelenését, új népszerűség megjelenése és keveredése a régivel pedig más fajta tumor és terápia iránti érzékenység megjelenését eredményezi.

A fej–nyaki daganatok és azok epidemiológiai jellemzői

A fej–nyaki daganatok közé tartoznak a kulcsfontosságú és a koponyaalap között elhelyezkedő szervek rosszindulatú daganatai.

A fej–nyaki daganatok legnagyobb csoportját az ajak- és szájüregi rákok képezik, amelyek jól szemléltetik a fej–nyaki lokalizáció daganatainak előfordulási és halálozási gyakoriságát.

A fej–nyaki rákok esetén a férfi–nő arány 10:1-hez. Csak a szájüregi rákok évi halálozási rátája 1700 körül van, amely a legrosszabb statisztikai adat Európában (1. ábra), és amelynek növekménye 1975–2004 között 265%. A nagyon magas és gyorsan növekvő halálozási arány legfőbb oka az, hogy hazánk a dohányzásban és alkoholfogyasztásban a világ élvonalába tartozik, a kettő együttes előfordulása akár negyvenszeres relatív kockázatot jelent, a teljes absztinencia 60–80%-os mortalitás-csökkenést eredményez. Ehhez társul a magyar populáció jellegzetes genetikai fo-



1. ábra • Szájüregi, garat- és gégerák Kaplan-Meier túlélési függvénye

gékonyasága, az elhanyagolt szájhygiéna és a különleges szexuális szokások. Vizsgálataink szerint (Remenár et al., 2002, 2003) az alkoholos májkárosodás, valamint a májban szintetizálódó ligandként viselkedő hormonok közül a tesztoszteron alsó normálérték alatti szintje, az FSH felső normálértéket meghaladó szintje – a kettő utolsó együttesen – halmozottan rosszabb túléléssel társul.

Eredményeink (Szentirmay et al. 2001, 2002a, 2002b, 2005) azt bizonyították, hogy a HPV (humán papillómavírus) DNS a fej–nyaki rákok 36–50%-ában kimutatható, főleg ötvenöt év alatti nőkben. Azt találtuk, hogy a HPV típusa és a fertőzöttség mértéke, valamint a túlélés között szignifikáns az összefüggés. A HPV-eredetű fej–nyaki rákok (verrukozus és bazalioid típusok) túlélése szignifikánsan kedvezőbb. A spontán és indukált mutagenitási vizsgálatok (Székely et al., 2001a, 2001b, 2003, 2005) arra utalnak, hogy a spontán mutagenitás a magyar populációban lényegesen magasabb, mint a szomszédos népekben, és az indukált mutagenitással együtt növeli az egyéni rákkockázatot.

A spontán mutagenitási vizsgálatok arra utalnak, hogy a DNS-polimorfizmusoknak jelentős szerepük van a rák kialakulásában, amit a DNS-hiba javítását végző gének vizsgálatai is megerősítettek.

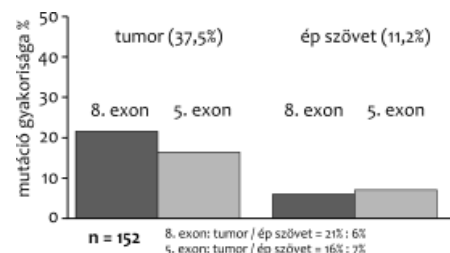
Kimutattuk, hogy a dohányzó és nem dohányzó daganatos betegek, a dohányzó és nem dohányzó egészségesek, valamint a fej–nyak különböző régiói különböző genotípusokat mutatnak. Számos eredményünk közül kiemelem azt, hogy a XRCC1cd280 AA genotípus egészségesekben nem fordul elő, ezzel szemben ugyanannak a génnek a 194-es kodonján lévő mutáció rákosokban nem fordul elő. Mindkét eltérést hajlamosító tényezőnek tartjuk. Ugyanennek a génnek a 399-es kodonján az A-allél garatrákokon 50%-ban, az XRCC3 241-es kodonjának CC genotípusa tonsilla- és nyálmirigyrákoknál gyakori. A p53 gén instabilitása, mutációja (Juhász et al., 2005, Csuka et al., 2001) 40%-ban a tumorban, de az úgynevezett „ép szövetben” is előfordul (2. ábra), ami a szájüregi nyálkahártya tumoros átalakulását vagy másodlagos tumor kialakulását jelezheti.

A mismatch repair gének mutációja, illetve promóter régiójuk hipermetilációja (Tímár et al., 2005; Juhász et al., 2005) ugyanazzal az eredménnyel járhat. (3. ábra).

Szexhormonreceptor-expressziós vizsgálataink (Lukits et al., 2007) azt bizonyították, hogy a garat- és szájüregi rákos betegek túlélését nem befolyásolta szignifikánsan sem az ösztrogén-progeszteron receptor expressziója, sem a két receptor együttes expressziója, ugyanakkor a gégedaganatok hároméves túlélését az α - vagy β -ösztrogénreceptor expresszió szignifikánsan rontotta. (4. ábra)

Klinikai tapasztalat, hogy azonos szövettani típusú, azonos stádiumba tartozó, azonos lokalizációjú daganatok ugyanarra a kezelésre másképpen reagálnak.

A fenti eredmények alapján feltételezhető, hogy a fej–nyak különböző lokalizációjú rákjainak progressziójában is eltérő génmintázat vesz részt. Ennek eldöntésére vizsgáltuk a garat- és gégerákok génmintázatát, és a kilencvenhat vizsgált génből mindössze hét közös progressziós gént tudtunk kimutatni. A hypopharynx rákot emellett további négy



2. ábra • P53 genetikai stabilitást befolyásoló mutációja fej–nyak daganatokban és a tumor melletti „ép” nyálkahártyában. A PCR-SSCP analízis eredményei szerint a 8. exonban 21,2%, az 5. exonban 16,3%-ban azonosítható p53 mutáció. Az „ép” nyálkahártyaminták 11%-ában a p53 mutáns formában van jelen.

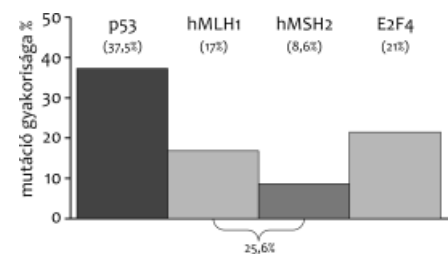
eltérő gén jellemezte (1. táblázat), (Csuka et al., 2001; Tímár et al., 2005).

A gégerákok progressziós génkészlete huszonnyolc gén (amelyből 7 közös az algaratrákokkal), 21 pedig jellemző. Közülük tizenhét metasztázisgén fokozott expresszióját és négy tumorszupresszor gén csökkent expresszióját tudtuk kimutatni (2. táblázat).

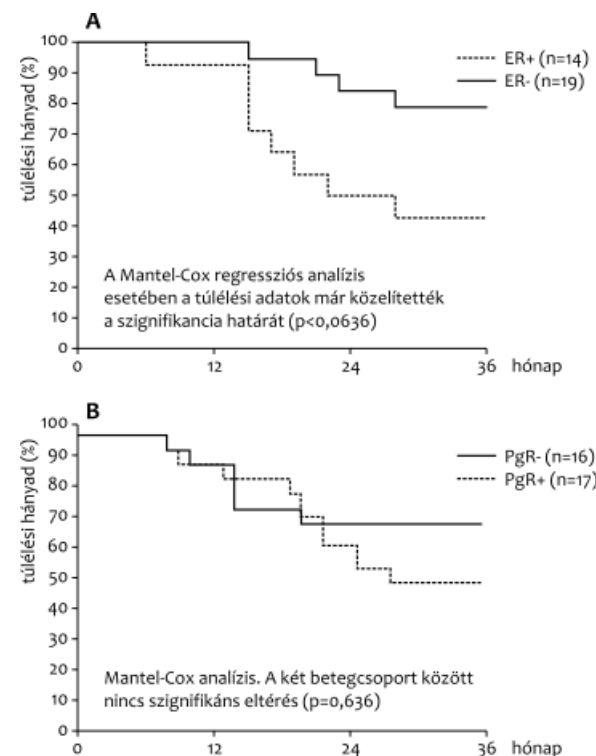
A fenti vizsgálatok arra utalnak, hogy az anatómiailag rendkívül közel fekvő laphámrákok különböző lokalizációkban rendkívül eltérő génmintázatot hordoznak, amely azonos külső és belső hatásokra eltérő biológiai viselkedésű, progressziós képességű és terápiás érzékenységgű rákok kialakulásához és progressziójához vezet.

A klímaváltozás és migráció következményei

A klímaváltozás következtében Afrika, Ázsia és Dél-Amerika jelentős területén – ahol a szegénység nagy, a népesség mindinkább elnyomorodik, és gyakran az éhhalállal, szomszajással kell szembenéznük – terjed a szárazság, új természeti jelenségekkel találkozunk, gyakoribbak a katasztrófák. Ez már most évi 600–700 milliós népmozgást jelent a fejlettebb országok felé, és megfordítva a trópusi turizmus a fejlettebb országokból a világ eg-



3. ábra • Fej–nyaki laphámrákban vizsgált DNS mismatch repair (MMR, genetikai stabilitást befolyásoló) gének mutációs gyakorisága PCR-SSCP-analízis alapján



4. ábra • A – gégedaganatos betegek három éves túlélése az ösztrogénreceptor-státusnak megfelelően. Az ösztrogénexpresszió prognosztikai tényezőnek tekinthető • B – gégedaganatos betegek hároméves túlélése a progeszteron-státusnak megfelelően. A progeszteron receptor nem prognosztikai faktor.

zotikus részei felé évi ötvenmillió. Ezek a számok egy folyamat következő állomásait reprezentálják. A migráció további növekedését könnyen lehet prognosztizálni.

A rendkívüli mértékű népmozgás azt jelenti, hogy az emberek az új környezetben új rákkeltő tényezőkkel kerülnek szembe. Tudjuk, hogy a rákos megbetegedések előfordulása és halálozási gyakorisága az iparilag civilizált országokban lényegesen magasabb, ugyanakkor a bevándorlók is hozzák magukkal szokásaikat, génállományukat és azok polimorfizmusait, hordozott prekancerózisait, tünet- és panaszmentes daganataikat,

(Indiából bételrágást, HPV-törzseket, Közép-Afrikából hepatitis B, C-vírust). A bételrágás és a HPV-törzsek szájüregi-, garat- és gégerákot okozhatnak, a délre tóduló európaiak fokozott napfény-expozíciója pedig a fej–nyak bőrrákjainak oki tényezője lehet.

A bevándoroltak és a véglegesen letelepedtek genetikai polimorfizmusai, krónikus betegségei, életmódja eltér az ott lakókéttól, és nem tudjuk pontosan, hogy a régi és az új haza kockázati tényezőjének egymásra hatása milyen mértékben és módon befolyásolja a fej–nyak rákjainak incidenciáit, terápiás érzékenységét és mortalitását.

Hypopharynx-specifikus			(n=5)	(n=5)
PAI-1	NM-000602	Plasminogen activator inhibitor type 1		
NME4	NM-005009	non-metastatic cell-4, protein		
c-Fes	NM-002005	feline sarcoma oncogene		
FLICE	NM-001228	caspase 8, cystein protease		

nincs van over-expresszált down-regulált

1. táblázat

Larynx-specifikus			(n=5)	(n=5) fatális
S100A4	NM-002961	S100 calcium binding protein A4		
Osteopontin	NM-000582	Secreted phosphoprotein-1 (osteopontin)		
Integrin α6	NM-000210	Integrin, alpha 6		
Collagenase1	NM-002421	Maix metalloproteinase 1 (interstitial)		
TMPRSS4	NM-019894	Transmembrane protease, serine 4		
NGF	NM-002506	Nerve growth factor beta polypeptide		
PDGFα	NM-002607	Platelet-derived growth factor alpha		
c-Fes	NM-002005	Feline sarcoma oncogene		
c-Myc	NM-002467	V-myc myelocytomatosis viral oncogene com.		
AAC-11	NM-006595	Apoptosis inhibitor 5		
Caveolin-1	NM-001753	Caveolin-1, 22 kD		
OC	NM-002539	Ornithine decarboxylase 1		
KISS1	NM-002256	KISS-1 metastasis suppressor		
COL4A2	NM-001846	Collagen type IV, alpha2		
TSP1	NM-003246	Thrombospondin-1		
CathepsinB	NM-001908	Cathepsin B		
ST3	NM-005940	Maix metalloproteinase 11 (somelysin3)		
RAF1	NM-002880	V-raf, leukemia viral oncogene homolog1		
NME1	NM-000269	Non-metastatic cells-1 protein (NM23A)		
Integrin α5	NM-002205	Integrin, alpha 5 (fibronectin receptor alpha)		
TSP2	NM-003247	Thrombospondin-1		

nincs van over-expresszált down-regulált eltérés >2-szeres

2. táblázat

A bevándorlók jelentős része (földművesek, halászok, erdei munkások) az Egyenlítő mellett szokatlanul hosszú, napi többórás napsütésnek van kitéve, és számítani lehet arra, hogy a szokatlanul magas ajakrák (60%) prekancerózus formában velük érkezik, és majd csak később transzformálódik. Mivel a bevándorlók a felkínált munkalehetőségek révén gyakrabban találkoznak rákkeltő anyagokkal (fűtési-, égéstermékek, tisztítószer, gőz- és gáznemű anyagok), a fokozott expozíció várhatóan növelni fogja a rák gyakoriságát (Boyle – Levin, 2008; Páldy – Berencsi, 2009).

A bevándorlók, mint láttuk, a társadalom legszegényebb rétegéből kerülnek ki. A szegénység egészségtelen táplálkozást, leromlott általános állapotot, kisebb ellenálló képességet jelent a rákkal szemben, vagy, ahogy Harold Freeman mondta: „A szegénység önmagában is rákkeltő.”

A klímaváltozás hatásainak megelőzése

A tudósok felismerték, és tudatosították a társadalmakban a klímaváltozás és a migráció

okait, illetve javaslatot tettek káros hatásainak csökkentésére.

A javaslatok az „élhető bolygó” felépítésére, az ipari termelés korlátok közé szorítására, az üvegházhatás felére csökkentésére vonatkoznak. Ezek a javaslatok ütköznek a multinacionális cégek „lobbiérdekeivel”, a döntés pedig nyíltan vagy burkoltan politikai, gazdasági kérdés, amelyet az úgynevezett „klímacsúcsokon” zajló események sokszor áttekinthetetlenül tesznek.

Mindenesetre belátható, hogy az állampolgári ellenállás, felvilágosítás, a nyilvánosság, a sajtó, a tudományos körök és civil szervezetek és az egész társadalom összehangolt nyomásgyakorlása, nemzetközi tevékenysége nem kerülhető meg. Lényegesnek tartjuk a védekezés társadalmi igényének felébresztését és ébrentartását. A megelőzés különböző formái és a népegészségügy teljes eszköztára kiegészíthetik a várható következmények megelőzésére irányuló erőfeszítéseket.

Kulcsszavak: *fej-nyaki daganatok, migráció, klímaváltozás*

IRODALOM

- Boyle, Peter – Levin, Bernard (2008): *World Cancer Report*. 1–508. • <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>
- Juhász Aliz – Csuka O. – Gundy S. – Kásler M. – Remenár É. – Székely G. (2005): DNS-javító gének polimorfizmusának szerepe a fej-nyak daganatok kialakulásában. *Magyar Epidemiológia*. 2, 1, 51–55.
- Csuka Orsolya – Olasz J. – Juhász A. – Hargitai Á. – Remenár É. – Kásler M. (2001): Genetikai marker-vizsgálatok fej-nyaki daganatokban. *Magyar Onkológia*. 45. 161–167. • <http://webio.hu/huon/2001/45/2/0161/0161a.pdf>
- Lukits Júlia – Remenár É. – Rásó E. – Ladányi A. – Kásler M. – Tímár J. (2007): Molecular Identification, Expression and Prognostic Role of Estrogen- and Progesterone Receptors in Head and Neck Cancer. *International Journal of Oncology*. 30, 155–160. • <http://www.spandidos-publications.com/ijco/30/1/155>

- Páldy Anna – Berencsi György (2009): A klímaváltozás és ennek környezetegészségügyi hatása. *Népegészségügy*. 87, 322–338.
- Remenár Éva – Számel I. – Budai B. – Gaudi I. – Kásler M. – Gundy S. (2002): Szex szteroid- és hypophysishormonok valamint a májfunkció összehasonlító vizsgálata egészséges, alkoholisták és fej-nyaki laphámrákos férfiakban. *Magyar Onkológia*. 46. 329–332. • <http://webio.hu/huon/2002/46/4/0329/0329a.pdf>
- Remenár Éva – Számel I. – Budai B. – Orosz Zs. – Gaudi I. – Kásler M. – Gundy S. (2003): Szex szteroid- és hypophysishormonszintek prognosztikus jelentősége fej-nyaki laphámrákban. *Magyar Onkológia*. 43. 155–159. • <http://webio.hu/huon/2003/47/2/0155/0155a.pdf>
- Székely Gábor – Remenár É. – Kásler M. – Gundy S.

- (2001a): Expozíció vagy rákhajlam? Fej-nyaki laphámrákos betegek citogenetikai szűrése. *Magyar Onkológia*. 45. 152–157. • <http://webio.hu/huon/content.php?article=182>
- Székely Gábor – Remenár É. – Kásler M. – Bodrog A. – Gundy S. (2001b): A kromoszómaanalízis és a bleomycin-teszt hazai alkalmazhatóságának vizsgálata a fej-nyaki laphámrák prevenciójában. *Orvosi Hetilap*. 142, 611–616. • <http://www.vitalitas.hu/olvasosarok/online/oh/2001/12/3.pdf>
- Székely Gábor – Remenár E. – Kásler M. – Gundy S. (2003): Does the Bleomycin Sensitivity Assay Express Cancer Phenotype? *Mutagenesis*. 18, 59–63. • <http://mutage.oxfordjournals.org/content/18/1/59.full>
- Székely Gábor – Remenár É. – Kásler M. – Gundy S. (2005): Mutagen Sensitivity of Patients with Cancer at Different Sites of the Head and Neck. *Mutagenesis*. 20, 381–385. • <http://mutage.oxfordjournals.org/content/20/5/381.full>
- Szentirmay Zoltán – Cseh J. – Pulay T. – Kásler M. (2001): Humán papillomavírus és méhnyakrák: a tumoros folyamat kialakulásának genetikai háttere. *Orvosi Hetilap*. 142, 1429–1436.
- Szentirmay Zoltán – Szántó I. – Bálint I. – Pólus K. – Remenár É. – Tamás L. – Szentkúti G. – Melegh Zs. – Nagy P. – Kásler M. (2002a): Oki összefüggés a humán papillomavírus-fertőzés és a fej-nyaki régió, valamint a nyelöcső laphámrákjának egyes típusai között. *Magyar Onkológia*. 46. 35–41. • <http://webio.hu/huon/content.php?article=231>
- Szentirmay Zoltán – Ottó Sz. – Kásler M. (2002b): A humán papillomavírus (HPV) molekuláris biológiai meghatározásának indikációi. *Magyar Onkológia*. 46. 235–237. • <http://195.228.254.34/huon/2002/46/3/0235/0235a.pdf>
- Szentirmay Zoltán – Pólus K. – Tamás L. – Szentkúti G. – Kurcsics J. – Csernák E. – Tóth E. – Kásler M. (2005): Human Papillomavirus in Head And Neck Cancer: Molecular Biology and Clinicopathological Correlations. *Cancer and Metastasis Rev.* 24. 19–34.
- Timár József – Csuka O. – Remenár E. – Rápássy G. – Kásler M. (2005): Progression of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 24. 107–127.



SCHISTOSOMIASIS OKOZTA HÓLYAGDAGANAT DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Romics Imre

egyetemi tanár,
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika
romimre@urol.sote.hu

A húgyhólyagdaganat a második leggyakoribb urológiai daganat. Európában a férfiak ötödik, a nők hetedik leggyakoribb rosszindulatú daganata. Olyan geográfiai eloszlást, mint a prosztatarák vonatkozásában (USA-ban, Európában magas, Ázsiában alacsony incidenciát), a hólyagdaganatosok között nem ismerünk, de bizonyos kiváltó faktorok egyes területeken gyakoríthatják a daganat megjelenését. Leggyakoribb az 5. évtized után, de a 3–4. évtizedben is előfordulhat. A férfi-nő arány kb. 3:1 (Abdulmir et al., 2009).

A hólyagdaganatok körülbelül 75%-a csak a nyálkahártyára korlátozódik, ezek az úgynevezett T_a és T_i stádiumú, nem izominvazív daganatok. Ezek csak a nyálkahártya alatti szövetig terjednek. A daganatok egynegyede különböző mértékben infiltrálja a nyálkahártya alatt elhelyezkedő izomrétegeket, illetve ad környéki és távoli áttéteket. Az úgynevezett felületes vagy neminvazív, azaz T_a és T_i daganatok nyirokcsomóáttétet nagyon ritkán, távoli áttétet szinte sosem adnak. A hólyagdaganatok leggyakoribb tünete a vérvizelés, a makroszkópos haematuria. Ki kell emelni, hogy az esetek legnagyobb részében a daganat *tünet- és fájdalommentes*, ún. „néma haema-

turia” és nagyon sokszor csak egyszer vagy kétszer fordul elő. Ez megtéveszti a beteget, hiszen „magától elmúlt”, de megtéveszti a kezelőorvosát is, aki ezt sok esetben banális tünetnek gondolja. Lehet, hogy a haematuria csak évekkel később jelentkezik ismét, amikor már a daganat jelentősen előrehaladt.

A hólyagdaganatok kiterjedésének jelölésére szolgál – mint más daganatokban is – a Nemzetközi Ráktársaság (UICC) által létrehozott úgynevezett TNM-beosztás. A T a daganat kiterjedését, ezen esetben a daganat mélységi infiltrációját jelöli, az N a nyirokcsomóáttétet szimbolizálja, míg az M a metasztatizisok (áttétek) meglétét mutatja vagy zárja ki. Az alábbiakban közöljük a hólyagdaganatra vonatkozó TNM-stádiumokat (1. ábra).

T – primer tumor

T₀ – primer tumor nem mutatható ki

T_{is} – *in situ* karcinóma az urotéliumban (a nyálkahártyát borító többrétegű hám)

T_a – papillaris tumor az urotéliumban, amely nem terjed a nyálkahártya alatti (*szubepiteliális*) kötőszövetbe

T₁ – a *szubepiteliális* kötőszövetbe terjedő tumor

T₂ – a felületes izomrétegbe terjedő tumor