

OTKA 46588 Zárójelentés

A szájüregi daganatok hazai incidenciáját, rizikótényezőit, a betegek életkor és nem szerinti megoszlását, a daganatok szövettani típusait és az alkalmazott kezelési eljárásokat nem ismerjük pontosan. Pályázatunk keretében célul tűztük ki ezen tényezők pontos feltérképezését az észak-kelet magyarországi régióban. Munkánk alapvetően két, jól elkülönülő részre oszlott:

A tájékozódás szempontjából alapvető eredményekre számítottunk abból a retrospektív vizsgálatsorozatból, amelynek során a DOTE Stomatológiai Klinikán szájüregi daganatos folyamat miatt 1996. 05. 01 – 1999. 04. 30. között kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. A retrospektív tanulmányt a szövettani mintáknak a szövettani blokkokból történő új metszetek készítésével és festésével történő újraértékelésével, valamint az archivált szövettani mintákból polimeráz láncreakcióval (PCR) történő human papillomavírus (HPV)-kimutatással egészítettük ki. A transzfúzióval transzmittált vírusok (TTV) kóroki, illetőleg társfertőző ágensként kifejtett szerepét laphámsejtes gégerák mintákban tanulmányoztuk.

Pályázati tevékenységünk második részeként prospektív módon rögzítettük és követtük (és követjük az utolsó beteg 5 éves eseménymentes túléléséig) a pályázat időtartama alatt intézményünkbe utalt (jogutód: DE OEC, Fogorvostudományi Kar, Arc- Állcsont és Szájsebészeti Tanszék) és ott kórismézett, illetőleg kezelt szájüregi daganatos és prekancerózus elváltozások miatt jelentkező betegek státuszát, daganatos folyamatuk jellemzőit és kórlefolyásukat. A pályázati tevékenység prospektív szakaszában a vizsgálatokat olyan új molekuláris patológiai markerek tanulmányozásával egészítettük ki, amelyeket eddig szájüregi daganatos folyamatokban még nem vizsgáltak, és amelyek növelték a betegség patogenezisééről szerzett ismereteinket, valamint újabb és pontosabb rizikótényezőnek bizonyultak a kórjóslat-becslés szempontjából. Utóbbi célból pilóta tanulmány során vizsgáltuk a pozitronemissziós tomográfia (PET) alkalmazhatóságát is. Mivel a retrospektív vizsgálatsorozat szövettani és klinikai adatainak elemzéséből kitűnt, hogy a daganatos folyamathoz gyakran társulnak gyulladással járó jelenségek, az eredeti célkitűzések kisebb módosításával a pályázati tevékenységet kiterjesztettük a szájüregi gyulladással járó állapotok sejtszintű kölcsönhatásainak valamint a szervezetben zajló szisztémás gyulladással járó kórlefolyások vizsgálatára.

A pályázat támogatásával folytatott kutatómunka eredményeit hazai és nemzetközi tudományos konferenciákon ismertettük. A retrospektív tanulmányról két magyar és két – egy megjelent és egy nyomtatásra váró („in press”) - angol nyelvű publikációban számoltunk be. A prospektív tanulmány eredményi közül két vizsgálat-sorozatot angol nyelvű szakfolyóiratban, egy pilóta tanulmányt magyar szakfolyóiratban közöltünk. Ugyancsak angol nyelvű szakfolyóiratban megjelent cikkben számoltunk be a szájüregi gyulladással járó folyamatokban észlelhető sejtszintű kölcsönhatásokról (ld. közlemények jegyzéke). A további megfigyelések értékelése, az eredmények közzétevése folyamatban van, üteme a kutatómunka jellegével függ össze. A prospektív klinikai tanulmány esetében a túlélési/gyógyulási adatok legkorábban 2009-ben szolgáltatnak statisztikailag értékelhető eredményeket. Két, a vírusok daganatkeltő hatását vizsgáló rész tanulmány eredményeit angol nyelven nemzetközi szakfolyóiratokhoz nyújtottuk be közzétevése céljára. Három további kéziratot készülünk a következő hónap során közzétevése céljára benyújtani:

A pályázat tárgyában megjelent közlemények összesített impakt faktora (a megjelenés, illetőleg az utolsó rendelkezésre álló, 2006-os lista szerint): 5.96

A pályázat tárgyában megjelent közleményekre tett független idézetek (ISI adatok; idézett közlemény aláhúzva, alatta az idéző publikáció adatai feltüntetve) száma: 6

Ad: Szládek G, Juhász A, Kardos G, Szőke K, Major T, Sziklai I, Tar I, Márton I, Kónya J, Gergely L, Szarka K: High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma. J Clin Pathol 58: 402-405, 2004. (1)

Abraham P: TT viruses: How much do we know? Ind J Med Res 122: 7-10, 2005.

Ad: Kiss C: Cell-to-cell interactions. Endod Topics 8: 88-103, 2004. (1)

Colic M, Lukic A, Vucevic D, Milosavljevic P, Majstorovic I, Marjanovic M, Dimitrijevic J: Correlation between phenotypic characteristics of mononuclear cells isolated from human periapical lesions and their in vitro production of Th1 and Th2 cytokines. Arch Oral Biol 51: 1120-1130, 2006.

Ad: Nemes JA, Nemes Z, Márton IJ: p21^{WAF1/CIP1} expression is a marker of poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 34: 274-279, 2005. (4)

Stehr W, Bernal NP, Erwin CR, Bernabe KQ, Guo J, Warner BW: Roles for p21(waf1/cip1) and p27(kip1) during the adaptation response to massive intestinal resection. Am J Physiol-Gastr L 290: G933-G941, 2006

Galmozzi F, Rubagotti A, Romagnoli A, Carmignani G, Perdelli L, Gatteschi B, Boccardo F: Prognostic value of cell cycle regulatory proteins in muscle-infiltrating bladder cancer. J Canc Res Clin Oncol 132: 757-764, 2006

Horta MCR, Assis LAP, Souza AF, de Araujo VC, Gomez RS, Aguiar MCF: p53 and p21(WAF1/CIP1) overexpression at the invasive front of lower lip squamous cell carcinoma J Oral Pathol Med 36: 88-92, 2007.

Gomes CC, Drummond SN, Guimaraes ALS, Andrade CI, Mesquita RA, Gomez RS: P21/WAF1 and cyclin D1 variants and oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 37:151-156, 2008

A retrospektív tanulmányba random módon bevont 119 beteg között a férfi:nő arány 5,2:1 volt. A kórismézés alkalmával a betegek átlagéletkora 57,4 év volt (férfiak átlagéletkora 56,7 év, a nőké 61,1 év). A betegség halmozódását az 50-59 évesek csoportjában tapasztaltuk: a betegek 31%-a esett ebbe a csoportba, de alig maradt el (30%) a 40-49 évesek csoportja. A betegek 3 %-át a 39 évnél fiatalabb felnőttek csoportja adta. A lokalizációt vizsgálva leggyakoribbak a szájfenék, az ajak és a nyelv daganatos elváltozásai voltak (28%, 27%, 23%, rendre). Az ajaktumoros betegek átlagéletkora (66,4 év) szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,001$) a teljes betegcsoport átlagéletkoránál. A daganatok méretét vizsgálva a kedvezőbb csoportba (T1, T2) az esetek 71 %-a, az előrehaladottabb csoportba (T3, T4) az esetek 29 %-a tartozott. Regionális nyirokcsomóáttétet 28 %-ban, távoli metasztázist 3 %-ban találtunk. Az ajakrák képezte a korán felismert esetek zömét (I. stádium: 66%), míg a rejtettebb lokalizációjú nyelv tumorok és szájfenéki daganatok közül csupán 26 %, illetőleg 24 % tartozott ebbe a kedvező prognózisú csoportba. A lokalizáció és a stádium között az összefüggés statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$). Ha a klinikai stádiumok függvényében vizsgáltuk az egyes betegcsoportok életkor-megoszlását, megállapíthattuk, hogy az I-III. stádiumú betegek életkor tekintetében homogén csoportot alkottak, míg a IV. stádiumú betegek átlagéletkora (48,6 év) szignifikánsan kisebb volt ($p = 0,002$) mint a teljes csoporté. Szövetileg valamennyi daganat laphámrák volt – 43% jól differenciált, 49% közepesen differenciált és 8% differenciálatlan grádusú tumor.

A kockázati tényezők tekintetében a betegek 66%-a volt dohányos a kórismézés alkalmával. Ez a kockázati tényező szignifikáns módon ($p=0,004$) eltért a nemek között: a férfiak 71%-a, a nők 37%-a dohányzott. A nem dohányzó (soha nem dohányzott vagy leszokott) betegek átlagéletkora (63,9 év) szignifikánsan nagyobb volt ($p<0,001$) mint dohányzó társaiké (53,9 év). Szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,044$) az előrehaladott stádium (III., IV) és a dohányzás. Szignifikáns összefüggést ($p<0,001$) találtunk az alkoholfogyasztás és a dohányzás között – a dohányzók 86%-a alkoholt is fogyasztott. Hasonlóan a dohányzáshoz, szignifikánsan magasabb volt ($p=0,002$) a rendszeresen italozó férfiak mint nők aránya. Az absztinens betegek átlagéletkora (62,5 év), szignifikánsan nagyobb volt ($p=0,011$), mint az italt fogyasztó betegeké (55,7 év). Szignifikáns összefüggés mutatkozott ($p=0,033$) az alkoholfogyasztás és bizonyos meghatározott tumor lokalizációk (gingiva, retromoláris régió, nyelv) között. A betegek mintegy negyede fogatlan, harmada erősen hiányos fogazatú, kifejezetten elhanyagolt szájhygiénájú volt. Gondozott fogazata csupán minden nyolcadik betegnek volt. A fogászati státusz szignifikánsan korrelált az életkorral ($p<0,001$), a dohányzással ($p<0,001$), valamint az alkoholfogyasztással ($p=0,005$). Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget városi és a vidéki környezetben élő betegek között (61% vs. 39%).

Tekintettel arra, hogy a betegek egy részében – noha csekély hányadában – nem volt azonosítható olyan ismert környezeti ártalom, amelyet karcinogén hatásként értékelhettünk, megvizsgáltuk az egyes laphámrák-féleségek esetében kóroki tényezőként azonosítható vírusfertőzések szerepét. Magas rizikójú (HR) HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 és 58) genomot a daganatok 43%-ában, leggyakrabban a szájfenei tumorok között azonosítottunk. A kimutatott HPV törzs a pozitív esetek 80%-ában HPV 16 volt. Többszörös infekciót az esetek 6%-ában találtunk. A HPV 16 genom a pozitív esetek 93%-ában integrálódott a gazdasejt genomjába. Potenciálisan fertőző, (episzomális/cirkuláris), érintetlen E2 génszekvenciával rendelkező HPV 16 DNS-t a pozitív laphámrákok 7%-ában találtunk. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a HPV infekció, valamint a betegek neme és kora, alkoholfogyasztási és dohányzási szokásai, sem a daganat helye, klinikai stádiuma és differenciáltsága között. Nem találtunk korrelációt a HPV infekció és olyan antionkogén molekulák kifejeződése között sem mint a p53, Rb és p16^{INK4A}. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a HPV-függő anogenitális karcinómákhoz hasonló, jellegzetes tumor immunfenotípus nem azonosítható az orális laphámrákok esetében. A hazai népesség életmódja mellett, retrospektív tanulmányunk megfigyelései szerint, a HR-HPV infekció nem tekinthető önálló kockázati tényezőnek az orális laphámrákok etiológiájában. A HR HPV törzsek onkogén szerepét, újabb adatok szerint, a TTV koinfekció fokozza. A HR HPV és TTV koinfekciót 25 laringeális laphámrák mintában és 40 egészséges nyálkahártya kontroll mintában vizsgáltuk. A progresszív tumoros esetek többségében (8/11 mintában) kimutatható volt a HR HPV/TTV koinfekció, míg 14/14 progresszió-mentes tumormintában és az egészséges kontroll mintákban nem találtunk koexpressziót. A koinfektált betegek túlélési ideje szignifikánsan kisebb volt, mint a HR HPV/TTV koexpressziót nem mutató betegeké.

A retrospektív tanulmány keretében vizsgált szájüregi tumoros betegek kezelési elveit illetően munkacsoportunk a kórismézés idején szakmai testületek által széles körben elfogadott onkoterápiás protokoll ajánlásait követte. Ezek szerint T1, T2/N0, M0 esetekben alkalmaztunk önálló sebészi megoldást. Az előrehaladott esetekben (St. III., IV.) a daganat rezekcióját és a nyaki disszekciót adjuváns kezeléssel egészítettük ki. Bizonyos esetekben, amikor a daganat megkisebbitése („down staging”) volt kívánatos, neoadjuváns kezelést vezettünk be. Az irrezekábilis illetőleg rossz általános állapotuk, komorbid tényezőik miatt nem operálható betegek esetében primer sugárterápiát alkalmaztunk, amelyet reziduális tumor esetében kemoterápiával egészítettünk ki. Így a tanulmányozott csoportban a műtét (51% makroszkóposan teljes vagy parciális rezekció a szükséges és elvégezhető korrekcióval, 6%

krioterápia) volt a leggyakoribb kezelési eljárás, amely az esetek 57 %-ának felelt meg. Komplex kezelésben (műtét+kemoirradiáció) csupán a betegek 4%-a, sugárkezeléssel kiegészített műtéti kezelésben a betegek 22%-a részesült. A palliatív sugárkezelésben részesülők aránya 13% volt, a betegek 4%-a csupán tüneti kezelést kapott. Az 5 éves teljes túlélési arány 43%, a korai stádiumú (I., II.) betegek között 62%, az előrehaladott stádiumú betegek között 38% volt. A betegek 21%-ában következett be recidíva. Az 5 éves teljes túlélés a klinikai stádiummal mutatta a legszorosabb összefüggést ($p < 0,001$), bár a daganat mérete és a metasztázis megléte önmagában is statisztikailag szignifikáns kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek bizonyult. Külön kiemelés érdemel a vizsgálati csoportban a 45 évnél fiatalabb korosztály. Ennek a csoportnak az aránya a nemzetközi adatokkal összehasonlítva, a vizsgált időszakban és régióban kiemelkedően magas volt (19%!). Ebben a populációban fordult elő a szájfenéki tumorok 35%-a ($p = 0,001$) és szignifikánsan több volt a IV. stádiumú daganat ($p = 0,023$), mint a teljes csoportban. Ezek a daganatok nem méretükben, hanem metasztatizáló képességükben különböztek az idősebb korcsoportok tumoraitól ($p = 0,028$). Szöveti differenciáltságuk is rosszabb volt, több volt a recidíva és rövidebb volt a túlélési idő a többi korcsoport hasonló paramétereivel összevetve, bár ez utóbbi három tényező esetében a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A daganatok grádusa egyik korcsoportban sem befolyásolta szignifikáns módon a túlélést. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a HR HPV fertőzés és a túlélés között.

A prospektív vizsgálat szakaszában, a pályázat futamideje alatt 496 szájüregi tumoros beteg kereste fel intézményünket: 2004-ben 151, 2005-ben 138, 2006-ban 108 és 2007-ben 98 beteg. A betegmintát a régióra jellemzőnek tartjuk, mivel két eurórégióban, az Észak-Alföld és Észak-Magyarország régióban intézményünk működteti az egyetlen, szájüregi daganatos betegeket ellátó Arc- Allcsont és Szájsebészeti Tanszék. Az életkor-megoszlás hasonló volt a retrospektív tanulmány adataihoz: az 50-59 éves korosztály 39%-os részvétellel mutatta a halmozódási csúcsot. Ezt a populációt gyakoriságuk szerint (24%) a 40-49 évesek követték. Továbbra is kiemelkedően magasnak találtuk a 45 évnél fiatalabbak arányát (14%) – egy beteg 20 év alatti volt! A retrospektív tanulmány során észlelt adathoz képest emelkedett a nők részaránya a szájüregi daganatos betegek csoportjában, a férfi : nő arány 4,3:1 volt. A lokalizációt tekintve a prospektív tanulmány betegei között is a szájfenék, az ajak és a nyelv vezetett, bár a sorrend a gyakoriság tekintetében kis mértékben változott a retrospektív tanulmány adataihoz képest: nyelv 25%, ajak 23%, szájfenék 22%. A daganatok szöveti típusa döntő többségben *carcinoma planocellulare* volt (98%), emellett néhány esetben *cc. anaplasticum* (2%) került kórismézésre. Szembeötlően megemelkedett a kedvezőtlenebb stádiumú betegek részaránya a retrospektív tanulmány adataival összehasonlítva. A prospektív tanulmányban csupán a betegek 50%-a tartozott a T1/T2 csoportba és 43% a T3/T4 csoportba (7% T0 és Tx). Nagyobb volt a nyirokcsomó érintettségű betegek aránya is: 37%. Távoli metasztázist a retrospektív tanulmányhoz hasonlóan a betegek 3%-ában fedeztünk fel a kórismezés alkalmával. Előre tört a magasabb grádusú esetek gyakorisága is a retrospektív tanulmány eseteihez képest: 38% jól differenciált, 47% közepesen differenciált és 13% differenciálatlan grádusú tumor.

Pilóta tanulmány keretében 14 beteg (12 férfi és 2 nő) kezdeti stádium-besorolását pontosítottuk 18F-fluorodezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfiával (PET). A primer tumor valamennyi esetben erőteljes halmozást mutatott. A 12 beteg közül 4 volt klinikailag nyirokcsomó-pozitív (N1-2), 8 nyirokcsomó-negatív. Mind a 4 klinikailag N+ esetben pozitív szignált szolgáltatott a PET vizsgálat is. Egy további, klinikailag N0-nak ítélt esetben észleltünk pozitív szignált a PET vizsgálat során, amelyet az intraoperatív lelet és a szövettani vizsgálat megerősített. Három klinikailag N0 esetben a PET vizsgálat álpozitív eredményt szolgáltatott. A pilóta tanulmány eredményei alapján a PET vizsgálat szenzitivitását 100%-nak, specificitását 57%-nak találtuk. Megállapítottuk, hogy a regionális nyirokcsomók

gyulladásos elváltozása álpozitív PET szignált adhat, azonban a vizsgálat alkalmas a klinikailag nem diagnosztizálható N+ esetek felismerésére. A műtéti beavatkozás és a kezelés megtervezése során ezen tényezőket figyelembe kell venni.

Immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk a ciklin-dependens proteinkináz inhibitor p21^{WAF1/CIP1} kifejeződését az orális laphámrák mintákban. A p21^{WAF1/CIP1}-pozitivitást összevetettük a betegek klinikopatológiai adataival, a p53 akkumulációjával, valamint a Ki-67 és ciklin D1 sejtproliferációs markerekkel. p21^{WAF1/CIP1}-nukleáris pozitivitást a minták 61%-ában észleltünk. A p21^{WAF1/CIP1}-pozitivitás szignifikáns korrelációt mutatott a Ki-67 (p=0,010) és a ciklin D1 (p<0,001) kifejeződésével. Sem a p21^{WAF1/CIP1}, sem a Ki-67, sem a ciklin D1 expresszió nem korrelált a p53 immunopozitivitással. A várakozásnak megfelelően a Ki-67 és ciklin D1 expressziók szoros összefüggésben álltak (p<0,001). A p21^{WAF1/CIP1}-kifejeződés a szövetminták szuprabazális régiójában volt a leggyakoribb, kevésbé kifejezett a szuprabazális fölötti struktúrákban és a leggyengébb a bazális régió sejtmagjában. A p21^{WAF1/CIP1}-kifejeződés szignifikánsan korrelált a nagyobb tumormérettel (T3-4; p=0,005), a klinikai stádiummal (St III-IV; p<0,001) és a pozitív nyirokcsomókkal (p=0,002). A p21^{WAF1/CIP1}-pozitivitás szignifikánsan nagyobb (p=0,002) volt a nyelv és a retromoláris régiók daganataiban, mint egyéb régiókban. A p21^{WAF1/CIP1}-pozitív betegek korai halálozása a diagnózis megállapítását követő 2 éven belül szignifikánsan meghaladta a p21^{WAF1/CIP1}-negatív betegek halandóságát. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést a p21^{WAF1/CIP1}-pozitivitás, valamint a betegek életkora, neme, alkoholfogyasztási és dohányzási szokásai, dentális státusza között. Nem állott fenn statisztikailag kimutatható kapcsolat a p21^{WAF1/CIP1}-pozitivitás és a daganat hisztológiai grádusa között sem. Eredményeink arra utalnak, hogy a p21^{WAF1/CIP1}-pozitivitás azonosíthat olyan orális laphámrákos betegeket, akiknek az esetében a jelentős környezeti kockázati tényezők kóroki szerepe kizárható. Eredményeink alapján ennek a betegcsoportnak további, genetikai vizsgálatát tervezzük.

A prospektív vizsgálati csoport betegei közül random módon 65 betegben vizsgáltuk a p53 gén mutációit a mutációs forró pontnak számító 5-8. exon területén bázissorrend meghatározással. A 65 beteg közül 9 esetben találtunk aminosavcserét eredményező („missense”) nukleotid változást, két esetben a nukleotidcsere nem járt aminosavcserével. A mutációk 2 esetben az 5. exonban, 5 esetben a 6. exonban és 2 esetben a 8. exonban fordultak elő. A p53 polimorfizmus vizsgálat során 6 beteg arginin homozigótának, 4 beteg heterozigótának bizonyult. Az összes beteg genotípus megoszlása a következő volt: AA 49%, AP 43%, PP 8%. Az életkor és nem szerint választott kontrollcsoportban az arány 60% AA, 36% AP és 4% PP volt. Az allélgyakoriság A 71%, P 29% volt (kontroll: A 78% és P 22%). Bár a kontrollcsoporthoz képest nőtt az AP és a PP genotípus gyakorisága és a prolin allél előfordulása, a növekedés nem volt szignifikáns.

A klinikai adatok és kockázati tényezők pontos felmérése, a betegek szoros utánkövetése érdekében kérdőívet terveztünk (1. ábra). A kérdőíveket valamennyi fogorvosi praxisba eljuttattuk az ikerrégióon belül. Adataink szerint csupán a betegek elenyésző hányada, mintegy 3%-a érkezett kitöltött kérdőívvel és az utánkövetési fegyelem még ennél az aránynál is rosszabb. A betegutak elemzéséből kiderült, hogy a betegek többségét (48%) háziorvosa, 19%-át más szakorvos utalta intézményünkbe, 23%-uk beutaló nélkül jelentkezett. (Reményeink szerint az alacsonyabb 2007-es betegszám nem a vizitdíj visszatartó hatása, csupán időszaki ingadozás következménye! A kérdés elemzése szociológiai felmérést és a következő évek prospektív vizsgálatát igényli.) Csúpan a betegek 10%-a érkezett a területileg illetékes fogorvosi praxisokból. Ez a megfigyelés nemzeti orálhigiénés prevenció program megtervezését és beindítását teszi szükségessé, amely programnak magában kell foglalnia a szájüregi daganatok és prekancerózus állapotok korai felismerését, pontos klinikai és epidemiológiai jellemzését, az optimális betegutak kimunkálását és működtetését, hogy a

rászoruló betegek idejekorán hatékony (és egyúttal költség-hatékony!) kezelésben részesülhessenek!

Részben a kedvezőtlenebb stádium megoszlással, részben a terápiás szemlélet változásával magyarázzuk, hogy a betegek közül többen részesültek komplex kezelési formákban, mint a retrospektív tanulmány betegei. Továbbra is a kizárólag sebészi úton kezelt betegek alkották a legszámottevőbb csoportot: 48% rezekció rekonstrukcióval és 2% krioterápia. Az adjuváns irradiáció (11%) eltolódott az adjuváns kemoirradiációs kezelés (komplex terápia) irányába (12%). Primer irradiációban a betegek 7%-a, primer kemoirradiációban 15%-a részesült. Nem változott lényegesen (5%) a tüneti kezelésben részesített betegek aránya. A recidíva arányt és a túlélési adatokat gyűjtjük, de az idő rövidege miatt még nem alkalmasak a kiértékelésre. A prospektív tanulmány releváns eredményeinek közlését ezeknek az epidemiológiai adatoknak a rendelkezésre állását követően tervezzük.

A szájúregi daganatok mellett a prospektív vizsgálsorozat kapcsán prekancerótikus állapotokat is tanulmányoztunk. Százkilenc beteget irányított fogszakorvos, egyéb szakorvos intézményünk Parodontológiai Szakrendelésére, vagy jelent meg ott panaszai miatt a szájnyalkahártyán megjelenő fehér vagy piros nyálkahártyalézió, illetve társuló panaszok miatt. A betegekben az orális státusz felmérése és rögzítése és szövettani mintavétel mellett általános egészségi állapotuk felméréséhez szükséges kórtörténeti adatfelvétel, általános fizikális vizsgálat, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, szükség esetén képalkotó vizsgálatok és célzott szakorvosi vizsgálatok is történtek. Az orális laphámrákos betegekhez hasonlóan tanulmányoztuk az inoralézionális és extralézionális nyálkahártya HR-HPV státuszát. A betegek 28%-ában orális leukoplákiát (OL), 72%-ában orális *lichen planus* (OLP) kórisméztünk. A malignus transzformáció vonatkozásában nagyobb kockázatot képviselő „vörös” léziók nagyobb gyakorisággal fordultak elő fiatal (<50 év) OL betegekben, mint idősebb társaikban. Az összefüggés közel szignifikáns volt ($p=0,56$). OLP-ben nem figyeltünk meg hasonló tendenciát. A betegek 100%-ának volt legalább egy szisztémás társuló betegsége, 64%-ban két, 22%-ban 3, 4%-ban több mint 3 komorbid állapotot azonosítottunk. A betegek 93%-a fel nem ismert, nem kezelt vagy nem beállított szisztémás alaptergység/(ek)kel érkeztek az első felmérésük idején. A társuló betegségek többsége kardiovaszkuláris rendellenesség, anyagcsere betegség (ide számítva a vitaminhiányos, nyomelem-hiányos, diabeteses és hipotireoid állapotokat), immun/inflammatorikus társuló kórállapot volt. A betegek 10 %-ában identifikáltunk szinkron vagy metakron daganatos megbetegedést, egy beteg HBV, 3 HCV szeropozitív (közülük 2 beteg krónikus hepatítisztes) volt. Az OL betegek esetében jelentős lokális irritatív kockázati tényezőket is azonosítottunk: dohányzás, rossz orális/dentális státusz. Mind az OL és az OLP betegek között számottevő volt a rendszeresen alkoholt fogyasztók aránya. A kórismézést követően, a szisztémás betegség(ek)nek megfelelő szakorvosok bevonásával a betegeket célzott kezelésben részesítettük a parodontológiai lokális kezelés mellett. Az utánkövetési idő alatt a betegek 89%-ának megszűnt vagy lényegesen javult az orális nyálkahártya státusza. Betegségprogressziót, orális laphámrák kialakulását a vizsgálati periódus idején egyetlen esetben sem észleltük.

A HPV-infekció vizsgálatát a pályázati tevékenység prospektív projektjeihez kapcsolódóan is folytattuk. Megállapítottuk, hogy a HR-HPV infekció prevalenciája egyre kifejezettebb volt a premalignus-malignus elváltozások spektrumában: 32% OLP-ben, 41 % OL-ben, 47% orális laphámrák mintákban. Az életkorhoz és nemhez választott egészséges kontrollcsoport nyálkahártya mintáiban csupán 3/72 (4%) HPV-pozitivitást találtunk: 2 kontroll személy HPV 16, egy HPV 11 genomot hordozott. A HPV prevalencia mindhárom vizsgált stomatológiai betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt ($p<0,001$), mint az egészséges kontrollok csoportjában, de az emelkedő tendencia ellenére nem különbözött

szignifikáns mértékben az egyes betegcsoportok között. A prekancerózus/rákos stomatológiai betegek klinikailag ép nyálkahártya mintáiban a HPV-infekció aránya kisebb volt, mint az intralézionális mintákban OLP 12%, OL 20%, orális laphámrák 25%. A klinikailag tünetmentes nyálkahártya HPV-infektált státusza magasabb volt az intralézionális mintákat tekintve HPV-pozitív betegek között: OLP 30%, OL 44%, orális laphámrák 50%. Ezekben a betegekben az extralézionális mintában kimutatott HPV törzs egy kivétellel megegyezett a lézióban kimutatott (magas rizikójú) törzssel. Ezzel szemben az intralézionális mintákat tekintve HPV-negatív betegek extralézionális nyálkahártya mintáinak HPV-státusza nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben az egészséges kontrollok HPV-státuszától és az 5 egészséges nyálkahártya mintában azonosított valamennyi HPV törzs az „alacsony rizikójú” csoportba tartozott: 1 HPV 6 és 4 HPV 11. A HPV-pozitivitás szignifikáns korrelációt ($p=0,008$) mutatott a férfi nemmel az OL betegek, de nem az OLP betegek esetében. Orális laphámrákban az összefüggés „borderline” szignifikáns ($p=0,052$), amely összefüggést a folyamatban lévő minták értékelése megváltoztathat. A prekancerózus elváltozások között a vörös léziókat elemezve korrelációt találtunk a vörös OLP léziók és a HPV pozitivitás között. A különbség ebben az esetben is közel szignifikáns ($p=0,054$), ezért a következtetések levonásával meg kell várnunk valamennyi vizsgálati minta kiértékelését.

Közel teljesnek tekintjük a tumor-infiltráló mononukleáris sejtek jellemzését a prospektív vizsgálatba bevont orális laphámrákos betegek mintáiban. A daganatsejteket és az infiltráló mononukleáris sejteket immunhisztokémiai módszerrel jellemeztük anti-CD4, -CD8, -CD20, -CD25, -CD68, -CD1a, -HLA-DR és -epidermális növekedési faktor-receptor (EGFR) monoklonális antitestek felhasználásával. Az infiltráló sejtek gyakoriságát és az antigének kifejeződésének intenzitását 0-4 fokozatú szemikvantitatív skálával jellemeztük. Megállapítottuk, hogy a CD8-pozitív citotoxikus/szuppresszor T-sejtek aránya meghaladta a CD4-pozitív helper/inducer sejteket és mértékében hasonlított az ugyancsak jelentős arányban előforduló CD20-pozitív B-limfocitákéhoz. A CD8- és CD20-pozitív sejtekhez hasonló arányú és intenzitású volt a monocita/makrofág infiltráció mértéke is. A tumorinfiltráló limfociták aktivált állapotát CD25- és HLA-DR-pozitivitásuk jelezte. Az EGFR kifejeződés mértéke a szemikvantitatív skála alapján mérsékelten erős (átlag \pm SD = 2,24 \pm 0,63) volt, amely az orális laphámrákban felveti az EGF-EGFR tengely terápia befolyásolásának lehetőségét.

A szöveti minták fenti adatai, a betegek manifesztációs tünetei között észlelt helyi, regionális és szisztémás lobos elváltozások, az OL és OLP betegekben fellelhető társuló allergiás jelenségek és (poli)szisztémás autoimmun megbetegedések felhívták figyelmünket az immunpatomechanizmusú és a daganatos megbetegedések közötti lehetséges összefüggésekre. A szájüregi gyulladási állapotok modelljeként a krónikus apikális periodontitist tanulmányoztuk. Ebben a kórformában a fertőzött gyökércsatorna kevert mikrobiális flórája, illetőleg a baktériumok szolúbilis molekulái a gyökércsúcs körül granulomatózus gyulladási elváltozást indukálnak. A granulóma dinamikus egyensúlyi állapotot képvisel a gyökércsatornából a periapikális tér irányába terjedő, döntően anaerob fertőzés és a szervezet védekező mechanizmusa között. A periapikális granulóma sejtjes összetevői a nem-specifikus és specifikus immunitás valamennyi sejtjes és szolúbilis elemét reprezentálják. A granulóma rendezett szöveti struktúrájának hagymahéj-szerűen egymásra rétegződő elemei az akut gennyes gyulladástól a kiegészített, végstádiumú fibrótikus szövetig a lobos folyamat valamennyi stádiumát reprezentálják. A gyökércsúcsához legközelebb eső nekrotikus zónában döntő többségben neutrofil leukocitákat találunk, amelyek a szervezet védekező működésének első vonalaként pusztítják el a gyökércsatorna felől a periapikális térbe áramló kórokozókat. A granulóma többi zónájában, az esetek döntő többségében már nem találhatók jelentős mennyiségben életképes kórokozók. A baktériumok irritatív hatására a kezdetben még fellelhető periapikális ligamentum epiteliális sejtjei és rezidens makrofágjai nagy mennyiségben termelnek gyulladási citokineket és kemokineket. Utóbbiak döntő

szerepet játszanak a neutrofil leukociták rekrutálásában, amelyek a kórokozók pusztítása mellett amplifikálják a lobos folyamat intenzitását. Ha a szervezet a periapikális gyulladás exudatív, kezdeti szakaszában nem képes teljes mértékben eliminálni a kórokozókat és azok irritatív hatása állandósul, komplex granulációs szövet alakul ki és a folyamat krónikussá válik. A korai granulációs szövetben kezdetben a Th1-típusú CD4-pozitív helper/inducer T-sejtek túlsúlya mutatható ki, amelyet fokozatosan követ a Th2-limfociták számának emelkedése, majd túlsúlya, párhuzamosan a B-sejtek és plazmasejtek egyre folkozódó részvételével, amelyek immunglobulin termelésük révén hozzájárulnak a folyamat gyógyulásához. A késői léziókat CD8-citotoxikus/szuppresszor T-limfocita túlsúly jellemzi. A granulációs szövetben összetett pozitív és negatív feed-back mechanizmusok kelnek életre és járulnak hozzá a szisztémás bakteriális infiltráció megakadályozása mellett a lokális szövetdestrukcióhoz, szisztémás lobos folyamatok kiváltása útján a szervezet általános egészségi állapotának romlásához, de, a gyökércsatorna fertőzés gyógykezelését, a gyökércsatorna fertőzés felszámolását követően a kialakult lézió reparációjához is. A krónikus apikális periodontitisz lézió tanulmányozása hozzájárul a tumorinfiltráló mononukleáris sejtek működésének és szerepének megértéséhez orális laphámrákban.

Összefoglalva megállapítjuk, hogy a pályázat támogatásával folytatott kutatás pontosította ismereteinket a szájüregi daganatos és prekancerótikus elváltozások gyakoriságáról és klinikai spektrumáról az Észak-Kelet Magyarországot lefedő két ikerrégióban, amelyben évente mintegy 100-150 *de novo* orális laphámrákos és 30-45 rákmegelőző (OL, OLP) lézióval jellemzett beteget ismerünk fel. A retrospektív és a prospektív vizsgálati periódusok adatait összehasonlítva számot kell vetnünk a ténnyel, amely szerint fokozódik az előrehaladott klinikai stádiumú és grádusú tumorok incidenciája, a nők és a fiatal, 45 év alatti betegek aránya. A HR-HPV törzsek, különösen a HPV 16 genom kimutatása a lézióban valószínűsíti a vírus etiológiai szerepét az esetek egy részében és felhívja a figyelmet a prevenció fontosságára. A vizsgálataink alapján bevezetett új diagnosztikus eljárások (PET, új immunhisztológiai markerek, tumorinfiltráló mononukleáris sejtek kimutatása, p53 polimorfizmus vizsgálat) hozzájárulnak a pontosabb rizikóbecsléshez, célzott terápiás eljárások bevezetéséhez, a betegek túlélési esélyeinek és életminőségének javításához. A klinikoepidemiológiai és molekuláris epidemiológiai adatok figyelembe vételével új, nemzeti orális higiénés és rákmegelőző program megtervezése és megindítása válik lehetségessé és sürgetővé.

Közlemények jegyzéke:

1. Kiss C: Cell-to-cell interactions, Endod Topics 8: 88-103, 2004
2. Nemes JA; Deli L; Nemes Z; Márton IJ: P21WAF1/CIP1 Expression is a Marker of Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma, J Oral Pathol Med 34:274-279, 2005
IF: 1.66
3. Szládek G; Juhász A; Kardos G; Szőke K; Major T; Sziklai I; Tar I; Márton I; Kánya J; Gergely L; Szarka K: High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma, J Clin Pathol 58:402-405, 2005
IF:2.17
4. Nemes J; Redl P; Boda R; Márton I: Szájüregi laphámrákok vizsgálata I. (demográfiai jellemzők, kliniko-patológiai paraméterek, kezelés, recidíva, túlélés), Fogorv Szle 99:161-167, 2006
5. Nemes J; Boda R; Redl P; Márton I: Szájüregi laphámrákok vizsgálata II. (etiológiai faktorok), Fogorv Szle 99:179-185, 2006
6. Nemes JA; Deli L; Nemes Z; Márton IJ: Expression p16INK4A, p53 and Rb proteins are independent from the presence of human papillomavirus genes in oral squamous cell carcinoma, Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102:344-352, 2006 IF: 0.97
7. JA Nemes, P Redl, R Boda, C Kiss, IJ Marton: Oral cancer report from Northeastren Hungary. Pathology Oncology Research (in press)
IF:1.16
8. Redl P, Márton I, Boda R, Trón L, Kiss C: 18F-fluorodezoxi-glükóz pozitron emissziós tomográfia szerepe a szájüregi daganatos betegek stádiumbesorolásában. Magyar Fogorvos (in press).
9. Szarka K, Fehér E, Gáll T, Tóth ED, Márton I, Tar I: Progressive increase of human papillomavirus carriage rate in oral pathologies with increasing malignant potential. J Clin Pathol (submitted)
10. Szarka K, Gáll T, Tóth ED, Boda R, Márton I: Human papillomavirus enhances the capacity of chemical risk factors to worsen the prognosis of oral squamous cell cancer. Eur J Cancer (submitted)
11. Tar I, Szarka K, Márton IJ, Kiss C: General health and human papillomavirus infection in patients with oral leukoplakia and oral lichen planus. (submitted)
12. Boda R, Dezső B, Tóth ED, Szarka K, Kiss C, Márton IJ: Clinicoepidemiological risk factors and expression of immunohistochemical markers in patients with oral squamous cell cancer. (közlésre előkészítve)
13. Boda R, Dezső B, Tóth ED, Kiss C, Márton I: Tumorinfiltráló mononukleáris sejtek orális laphámrákban. (közlésre előkészítve)

1. ábra. Kérdőív az ajak- és szájtumoros betegek klinikoepidemiológiai adatainak felmérésére.)

1. Ajkak funkciója

- Folyadék kicsorog (0 pont)
- Folyadékcsepegés előfordul (1 pont)
- A folyadék nem csepeg ki (2 pont)

Nyálcsorgás, melyet a beteg nem érzékel

- Van (0 pont)
- Nincs (1 pont)

2. Nyelv mozgásai

- Kiöltés, szájpához emelés:
 - ❖ Beteg nem tudja kivitelezni (0 pont)
 - ❖ Csak az ajkakig képes kiölni (1 pont)
 - ❖ Akadálytalan (2 pont)
- Nyelvszél
 - ❖ Levartt (0 pont)
 - ❖ Szabad (1 pont)

3. Szájüregi nyálkahártya állapota

- Száraz és gyulladós (0 pont)
- Száraz (1 pont)
- Gyulladós (1 pont)
- Eltérés nélküli (2 pont)

4. Fogászati status

- Maxilla:
 - ❖ Fogatlan, nem rehabilitált (0 pont)
 - ❖ Fogatlan, rehabilitált (1 pont)
 - ❖ Hiányos (1 pont)
 - ❖ Teljes fogazat (2 pont)
- Mandibula:
 - ❖ Fogatlan, nem rehabilitált (0 pont)
 - ❖ Fogatlan, rehabilitált (1 pont)
 - ❖ Hiányos (1 pont)
 - ❖ Teljes fogazat (2 pont)

5. Szájnyitás

- <15 mm (0 pont)
- 15-30 mm (1 pont)
- >30 mm (2 pont)

6. Beszéd

- Nem érthető (0 pont)
- Nehezen érthető (1 pont)
- Jól érthető (2 pont)
- Eltérés nélküli (3 pont)

Oro-nasalis kommunikáció

- Van (0 pont)
- Nincs (1 pont)

7. Fogyasztott táplálék minősége

- PEG/ nasogastricus szondatáplálás (0 pont)
- Folyékony (1 pont)
- Pépes (2 pont)
- Eltérés nélküli (3 pont)

8. Megjelenés

- N. marginalis mandibulae paresis (0 pont)
- N. marginalis mandibulae jól innervál (2 pont)
- Mandibula ramus hiánya, vagy nem történt resectio (2 pont)
- Mandibula hiánya angulus tájékon (1 pont)
- Mandibula corpus hiánya egyik oldalon (1 pont)
- Mandibula hiánya mentum tájékon (0 pont)

9. Érzéskiesés

- Az ajakon
 - ❖ Hideg-meleg érzet
 1. Nincs (0 pont)
 2. Van (1 pont)
 - ❖ Tactilis érzékelés
 1. Nincs (pont)
 2. Van (1 pont)
 - ❖ Fájdalom érzékelése
 1. Nincs (0 pont)
 2. Van (1 pont)
- A nyelven
 - ❖ Hideg-meleg érzet
 1. Nincs (0 pont)
 2. Van (1 pont)
 - ❖ Tactilis érzékelés
 1. Nincs (pont)
 2. Van (1 pont)
 - ❖ Fájdalom érzékelése
 1. Nincs (0 pont)
 2. Van (1 pont)
 - ❖ Ízérzés
 1. Nincs (0 pont)
 2. Van (1 pont)

10. Váll mozgásai, funkciója

- Váll csapott, asszimmetrikus (0 pont)
- Vállak szimmetrikusak (1 pont)
- Karnak a fej mögé emelése nem sikerül (0 pont)
- Karnak a fej mögé emelése sikerül (1 pont)

11. Testsúly

- Testsúlyát tartja, vagy gyarapodott az elmúlt időszakban (2 pont)
- Fogyott egy keveset az utóbbi időben (1 pont)
- Jelentős mértékben fogyott az elmúlt időben (0 pont)

Szociális, családi helyzet

Van-e munkája? Ha van, milyen? Rendszeres havi jövedelem?

- Nincs munkája, rendszeres havi jövedelme (0 pont)
- Van rendszeres jövedelme (1 pont)

Van-e családja?

- Nincs, egyedül él (0 pont)
- Van, családjával él (2 pont)

Kockázati tényezők

Dohányzás- mióta és mennyit?

- Rendszeresen, napi 1 doboz (0 pont)
- Alkalmanként (1 pont)
- Nem dohányzik (2 pont)

Alkohol- mióta és mennyit, milyen italt?

- Napi rendszerességgel, nagyobb mennyiségű alkoholt (0 pont)
- Alkalmanként, vagy nem fogyaszt alkoholt (2 pont)

Családjában volt-e másnak hasonló betegsége?

- Igen, egyenes ági rokonnak (0 pont)
- Nem (1 pont)

Aktivitás, saját állapot értékelése

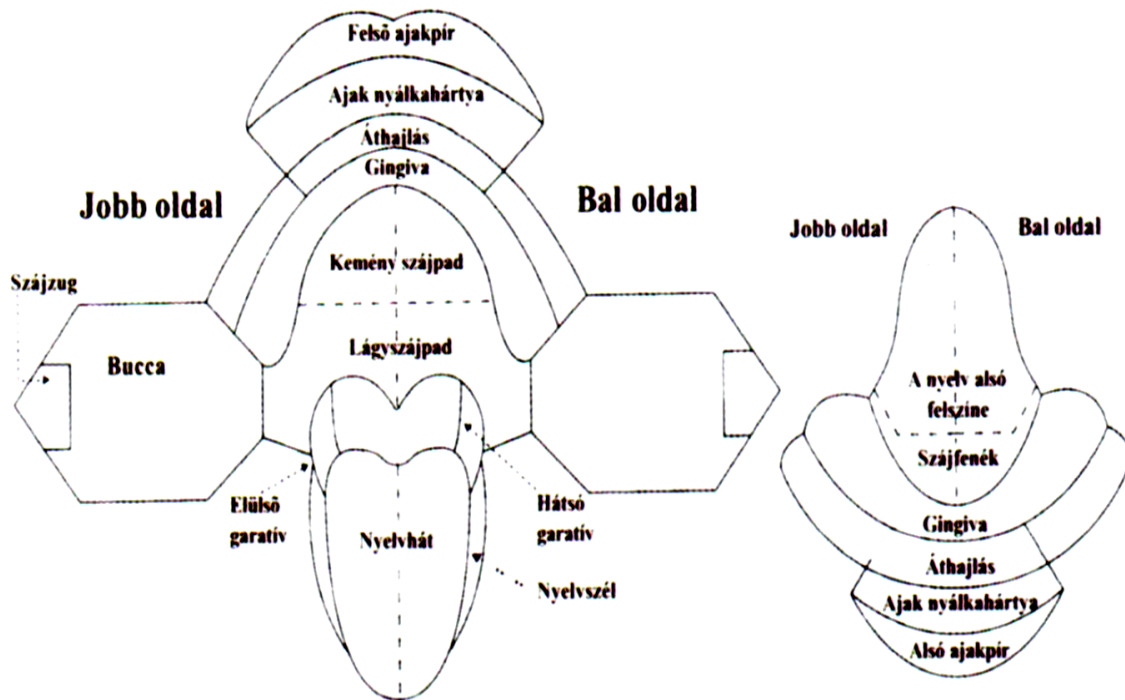
A mindennapi életét, tevékenységét mennyiben befolyásolja a betegsége?

- Mindennapos teendőit nehezen látja el, sok pihenésre van szüksége (0 pont)
- Kicsit fáradékonyabb, ennek ellenére próbál úgy élni, mint betegsége előtt (1 pont)
- Változatlanul aktívan él, dolgozik, nem fáradékony (2 pont)

Milyen a hangulata az utóbbi időben?

- Sokszor lehangolt, rossz kedvű (0 pont)
- Hangulata nem változott a betegsége előtti állapothoz képest (2 pont)

Status



Dr. Márton Ildikó