

# Az életkor jelentősége malignus szájüregi daganatok prognózisakor. Klinikai vizsgálat

Németh Zsolt<sup>1</sup>, Turi Katalin<sup>1</sup>, Léhner György<sup>1</sup>, Veres Dániel Sándor<sup>2</sup>, Csurgay Katalin<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, <sup>1</sup>Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika, <sup>2</sup>Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest

A fiatalokban megjelenő malignus daganatok problémája kiemelt fontosságú, intenzíven kutatott terület. A szájüregi daganatok előfordulása világszerte csökkenő tendenciát mutat, ezzel párhuzamosan a fiatal felnőttkorban diagnosztizált orális laphámrákok incidenciája emelkedik. A fiatalok daganatok etiológiája ma még nem pontosan ismert, de az jól látszik, hogy ebben a betegcsoportban a hagyományos magatartási rizikótényezők (dohányzás és alkoholfogyasztás) nem, illetve csak kismértékben játszanak szerepet. Saját megfigyelésünk, hogy e betegek esetében (bár korán, legtöbbször kezdeti stádiumban jelentkeznek) gyakoribb a regionális, illetve lokoregionális relapszus, rosszabb a túlélés. Munkánk célja az volt, hogy saját beteganyagunkon vizsgáljuk a fiatal és idősebb betegek bizonyos etiológiai, patológiai, klinikai paramétereit közötti különbségeket. 105 fiatal (<50 év) és kontrollként ugyanennyi idősebb (>50 év) páciens adatait dolgoztuk fel. A betegek műtéten, sugárterápián és/vagy kemoterápián estek át. 36 hónapnál figyeltük a daganatspecifikus túlélést. A klinikai prognosztikai faktorok (stádium, lokalizáció, anamnesztikus idő) és a dohányzás, a betegek neme, kora közötti kapcsolatot kutattuk. Vizsgáltuk a daganatos események (lokális, lokoregionális relapszus) és a túlélés, illetve az életkor és a túlélés közötti összefüggést. A legerősebb összefüggéseket a kor és az anamnesztikus idő, a kor és az elszívott cigaretták száma, a kor és a relapszusig eltelt idő, valamint a kor és a daganatspecifikus túlélés között találtuk. Azt láttuk, hogy a fiatalabb betegek hamarabb, alacsonyabb stádiumú daganattal jelentkeznek, meghatározó módon kevesebben és kevesebbet dohányoznak. Ha náluk relapszus alakul ki, akkor az gyakrabban és hamarabb jelentkezik, mint időseknél. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az 50 évesnél fiatalabb betegek daganatspecifikus túlélése szignifikánsan rövidebb, mint a kontrollcsoportban. Magyar Onkológia 166–172, 2013

**Kulcsszavak:** szájüregi daganat, életkor, nem, prognózis, daganatspecifikus túlélés

*The problem of malignant tumors developing in a young age is a topic of special importance and subject of intensive research. The occurrence of oral cavity tumors shows a decreasing trend worldwide, while the incidences of oral squamous cell carcinoma diagnosed at young adulthood is increasing. The etiology of tumors developing in young age is not yet fully understood, however, it can be stated that the usual high-risk behavioral patterns (i.e. smoking and alcohol abuse) play only a minor role in this patient group, if any. Our own observations indicate a higher regional and locoregional relapse for these patients and, although they turn for help early, at an early stage of the disease, a lower chance of survival. The target of our research was to analyze the differences in certain etiological, pathological and clinical parameters of our own patient group consisting of both young and older patients. The data of 105 young (<50 years) and, as a control group, 105 older (>50 years) patients were analyzed. The patients have undergone surgery and, if necessary, radiotherapy and/or chemotherapy. The tumor-specific survival was determined at 36 months. Our study aimed at understanding the relationship between the clinical prognostic factors (stage, localization, anamnestic time), smoking habits, gender and age of the patients. Relationship between cancer occurrence (local, locoregional relapse) and survival rate, as well as age and survival rate were analyzed. We found that young patients report themselves for treatment at an early stage. Smoking and alcohol abuse were considerably less. When a relapse occurs, it occurs more frequently and earlier than at older patients. The most decisive correlation was observed between age and anamnestic time, age and number of cigarettes smoked, age and time elapsed until relapse, as well as age and cancer-specific survival. Moreover, cancer-specific survival of patients younger than 50 years of age was found significantly shorter than in the control group.*

Németh Z, Turi K, Léhner G, Veres DS, Csurgay K. The prognostic role of age in oral cancer. A clinical study. Hungarian Oncology 57:166–172, 2013

**Keywords:** oral cancer, age, gender, prognosis, cancer-specific survival

Levelezési cím: Dr. Németh Zsolt, Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 52. Telefon: (06-1) 2660-457, fax: (06-1) 2660-456, e-mail: [nemeth.zsolt@dent.semmelweis-univ.hu](mailto:nemeth.zsolt@dent.semmelweis-univ.hu)

Közlésre érkezett: 2013. március 8. • Elfogadva: 2013. március 22.

## BEVEZETÉS

30-40 évvel ezelőtt 50 éves kor alatti betegeknél csak igen ritkán diagnosztizáltak malignus szájüregi daganatot. Akkor ez a lokalizációjú daganat elsősorban 60-70 éves férfiakban fordult elő, szinte kivétel nélkül erős dohányosoknál. Az évtizedek alatt a nők is „emancipálódtak”, közöttük is egyre nőtt a dohányzók aránya, így – főként a szájfenei daganatok tekintetében – lassan felzárkóznak a férfiakhoz.

A betegség ma már elsősorban a 45–65 éves korosztályt érinti. Napjainkban a gazdaságilag fejlett államokban (Egyesült Államok, Nyugat-Európa) bevezetett prevenciós kampányoknak köszönhetően visszaszorulóban van a dohányzás és az alkoholfogyasztás (1). Ezzel párhuzamosan – az érintett országokban – csökken a szájüregi laphámrákosok száma is. A fiatal életkorban (<50 év) diagnosztizált orális laphámrák prevalenciája viszont világszerte nő, és egyre inkább úgy tűnik, hogy ezek a betegek sok tekintetben (etiológia, prognózis) a korábbi betegcsoporttól elkülönülő, homogén csoportot alkotnak. A fiatal korban megjelenő szájüregi laphámrákok incidenciája, szemben a hagyományos etiológiai faktorról rendelkező orális laphámrákokéval, növekszik (2). A magyarországi adatokban az idős populációnál észlelhető, kedvező nemzetközi statisztika igen sokáig nem jelent meg, az utóbbi években azonban lassú, de konzekvens csökkenés figyelhető meg a szájüregi tumorok előfordulásában (1. ábra).

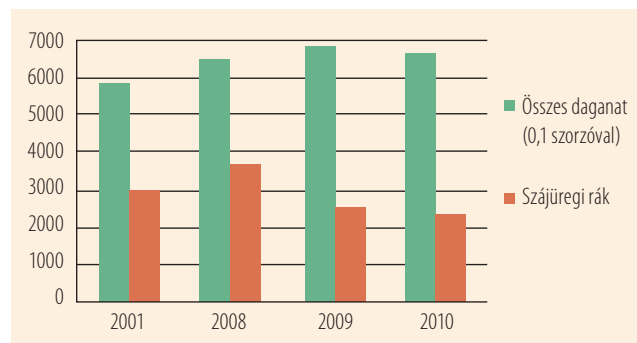
A nemzetközi irodalomban található adatok szerint a szájüregi tumorok 4-6%-a jelenik meg fiatal (<40 év) betegeknél (3–5). Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter 2010-es adatai szerint a szájüregi tumorok 12,8%-a jelent meg a 14–50 év közé eső életkorban, és a betegek 78%-a volt férfi. Egy évvel korábban, 2009-ben a számok hasonlóan alakultak, 13,7% volt fiatal, ennek 75%-a volt férfi. A Nemzeti Rákregiszter 2011-es adatai szerint, összes lokalizációra és szövettani típusra vonatkoztatva (tehát nem csak szájüreg és nem csak laphámrák), háromszor annyi daganat jelenik meg fiatal férfiakban, mint nőkben (2. ábra).

## ANYAG ÉS MÓDSZER

Retrospektív vizsgálatunk során 105, 50 éves vagy annál fiatalabb (71 férfi, 34 nő; életkor: 15–50 év; átlagéletkor 38,6 év), szájüregi (nyelv, bucca, szájfenei, mesopharynx) daganata miatt kezelt (műtét, sugárkezelés, kemoterápia) beteg adatait dolgoztuk fel és vetettük össze hasonló időszakban 105, 50 évesnél idősebb (84 férfi, 21 nő; életkor: 51–82 év; átlagéletkor: 62 év), hasonló tumorlokalizációjú és -stádiumú, hasonlóan kezelt beteg adataival.

Mindkét csoport esetében vizsgáltuk a klinikai prognosztikai faktorok és a túlélés összefüggését. A két betegcsoportban vizsgáltuk a kezelést követően kialakult daga-

**1. ábra.** A szájüregi rákok morbiditási adatai kismértékű, de konzekvens csökkenést mutatnak az utóbbi években (a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján)

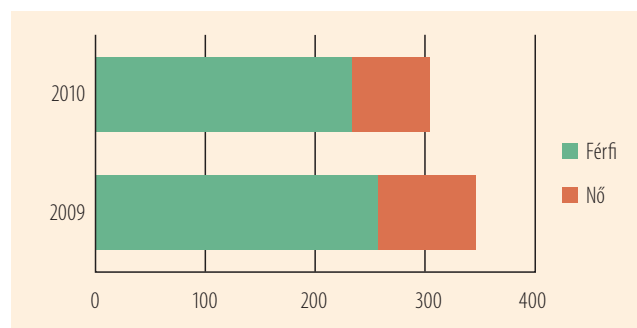


atos események (recidíva, metasztázis, exit) előfordulását, a túlélésre gyakorolt hatásukat. Tekintettel arra, hogy retrospektív vizsgálatról volt szó, kutatásaitikai bizottsági engedélyre nem volt szükség.

A beválasztás kritériumai voltak: T1-2N0-2M0, nyelv-, szájfenei-, bucca-, mesopharynx-lokalizáció, laphámrák, ECOG 0-1. A beválasztást kizáró okok voltak: irrezekábilis daganat, fixált nyaki nyirokcsomó, csontérintettség, a kezelést megelőző 5 éven belül előforduló egyéb rosszindulatú megbetegedés, előzetes sugárkezelés a fej-nyak területen, kemoterápiát kizáró vese-, májeltérések, a sugárkezelés, a műtét vagy a kemoterápia elutasítása.

A betegek kivizsgálása, műtéti előkészítése CT-, MR-, UH-, FNAB-vizsgálatok, panorámaröntgen-, labor-, hisztológiai vizsgálatok segítségével történt. A kezelést minden esetben sztomatoonkológiai konzílium előzte meg. Az első kezelési modalitás minden esetben a műtét volt. A sebészi beavatkozás a sztomatoonkológiai team által meghatározott radikális tumorextirpáció, nyaki disszekció (SND, FND, RND), esztétikai és funkcionális rekonstrukció volt.

**2. ábra.** A fiatal korban (14–50 év) megjelenő szájüregi tumorok nemek szerinti eloszlása hazánkban a férfiak javára tolódik el (a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján), szemben a nemzetközi irodalommal, ahol 50-50%-os megoszlást írnak le



Pozitív sebési szélek, közeli (<5 mm) szélek esetén reexcíziót végeztünk. Ha a beteg nem egyezett bele az ismételt műtétbe, akkor nem került bevélasztásra a vizsgálatba; ebben az esetben irradiáció, radio-kemoterápia történt.

A betegek pozitív nyaki nyirokcsomó, előnytelen lokalizáció miatt sugárkezelésre (általában 60 Gy/30 nap), radio-kemoterápiára (irradiáció+kemoterápia az 1., 22., 43. napokon) kerültek. Lokális, lokoregionális relapszus miatt, szükség esetén reoperációt, lehetőség szerint sugárkezelést (teleterápia kiegészítése, AL-kezelés), kemoterápiát, előrehaladott, irrezekábilis daganatok esetében palliatív citosztázist végeztünk. Kontrollvizsgálatok havonta, szükség szerint gyakrabban voltak. 3 havonta kontroll nyaki lágyrészultrahang (sz. e. MR/FNAB), csonthoz közeli recidívák esetén röntgen/CT-vizsgálatok, 6 havonta mellkasi röntgen történt. A kezelés menetéről, a betegek sorsáról minden esetben a sztomatoonkológiai team döntött, melynek tagjai a vizsgálat időpontjában nem változtak.

A betegek 24,3%-a (n=51) került sugárkezelésre a műtét után, e betegek 53%-ánál (n=27) történt radio-kemoterápia. A sugárkezelésen, kemoterápián átesett betegeket, valamint a különféle módon kezelt, regionális és/vagy lokoregionális relapszus miatt újabb kezeléseken (műtét, sugárkezelés, kemoterápia) átesetteket nem osztottuk külön betegcsoportokra, mert az a statisztikai kiértékelést lehetetlenné tette volna.

A statisztikai elemzésekhez az R Foundation for Statistical Computing R program 2.15.1. verzióját, a GraphPad Instat 3.06-os verzióját és a StatSoft Statisztika 7.0 szoftverét használtuk. A kategoriális változók páronkénti függetlenségvizsgálatára Fisher-féle egzakt tesztet, a számszerű adatok korrelációvizsgálatára Spearman-féle rangkorrelációs próbát használtunk. A normalitásvizsgálatra Kolmogorov–Smirnov-tesztet végeztünk. Több mint 2 csoport összehasonlításához Kruskal–Wallis-tesztet Dunn-féle post-hoc tesztel, 2 csoport összehasonlítására Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk. Szignifikanciaszintnek a  $p \leq 0,05$  értéket tekintettük.

## EREDMÉNYEK

A fiatal betegcsoportban 105 betegből mindösszesen 43% dohányzott, míg az időseknél 88%. Mindkét betegcsoportban a férfiak dohányoztak többen, a fiatal betegcsoportban a dohányzók között a férfi/nő arány 3:1, az időse betegcsoportban 5:1 volt.

A fiatalok átlagos (daganatra vonatkozó) anamnesztikus ideje 3,7 hónap, míg az időse csoportnál ugyanez 5,7 hónap volt. A fiatal betegek jellemzően korai stádiumban (65,7%-uk I.–II., 34,3%-uk III.–IV. stádiumban), míg az idősek előrehaladott stádiumban (csak 30,5%-uk I.–II., míg 69,5%-uk már III.–IV. stádiumban) jelentkeztek.

A fiatal betegek 73,3%-ánál alakult ki lokális vagy lokoregionális relapszus (átlagosan 7,3 hónappal a műtét után), ez az arány az időseknél 60% volt (átlagosan 10,2 hónappal a műtét után).

Összefoglalóan elmondhatjuk tehát, hogy a fiatalok közül kevesebben dohányoztak, korábbi stádiumban jelentkeztek, de a recidívarata magasabb volt és a műtét után a relapszus hamarabb alakul ki.

### *A nem számszerű változók vizsgálata*

#### Dohányzás

A dohányzás és a betegek neme között szoros összefüggés állt fent, a férfiak között meghatározó módon több dohányos volt ( $p=0,0094$ ). Mindkét csoportra és mindkét nemre nézve a dohányzás és a lokalizáció szignifikáns módon függtek össze ( $p < 0,0001$ ), a dohányzóknál a szájfénéki daganat sokkal gyakoribb volt a többi lokalizációnál. A dohányzás a daganat stádiumára jelentős hatással volt (a dohányzó betegek döntő többsége előrehaladott, III.–IV. stádiumú daganattal jelentkezett;  $p=0,0187$ ), míg a dohányzás a lokális, lokoregionális relapszust ( $p=0,4519$ ), illetve a túlélést ( $p=0,6708$ ) nem befolyásolta szignifikáns módon.

#### Nem

A betegek neme és a lokalizáció között szoros összefüggést találtunk. Nyelvdaganat elsősorban a férfiakra volt jellemző, míg buccatumor főként nőknél jelentkezett ( $p < 0,0001$ ). A nem és a túlélés ( $p=1,0000$ ), a nem és a relapszus kialakulásának esélye ( $p=0,0958$ ), a nem és a betegség stádiuma ( $p=0,5019$ ) között nem állt fent szignifikáns korreláció.

#### Lokalizáció

A daganat lokalizációja és a recidívák kialakulása között szoros összefüggés áll fent ( $p=0,0390$ ). A lokális és lokoregionális relapszusok előfordulása (csökkenő sorrendben) a következőképpen alakult: szájfénék, nyelv, mesopharynx, bucca. Szintén erős korreláció figyelhető meg a lokalizáció és a betegek túlélése között ( $p=0,0001$ ). A túlélés a legmagasabb a nyelvlokalizáció esetében volt, ezt követte a szájfénék. A bucca- és mesopharynx-daganattal rendelkezők túlélése azonos volt.

#### Stádium

Azt láttuk, hogy a stádium emelkedésével a meghalt/élő betegek aránya is együtt nő, tehát a stádium erősen összefügg a túléléssel ( $p < 0,0001$ ). Beteganyagunkban magasabb stádiumnál gyakoribb a lokális és lokoregionális relapszus, a statisztikai értékelés itt is határozott szignifikanciaszintet mutatott ( $p < 0,0001$ ).

### A számszerű változók vizsgálata

A fiatal betegek lényegesen hamarabb jelentkeztek panaszokkal ( $p=0,007$ ), lényegesen kevesebbet dohányoztak, mint az idősek ( $p<0,0001$ ), és náluk a regionális és lokoregionális relapszus (ha kialakult, akkor) lényegesen hamarabb alakult ki ( $p=0,039$ ).

### Stádium

A stádium és az életkor összefüggését vizsgálva azt láttuk, hogy minél előrehaladottabb a stádium, annál magasabb az idős betegek aránya. Ezt az összefüggést a statisztikai számítás szignifikánsnak találta ( $p<0,0001$ ). Bár látjuk, hogy a stádium növekedésével szignifikáns módon együtt nő az átlagos anamnézisidő ( $p<0,0001$ ), az egymás melletti stádiumok között nem tudunk szignifikáns különbséget tenni. A naponta elszívott cigaretták számával meghatározó módon, együtt növekszik a stádium is ( $p<0,0001$ ). A stádium és a műtéttől az esetlegesen kialakuló relapszusig eltelt idő (time to relapse – TTR) között nem volt erős kapcsolat ( $p=0,0742$ ), de itt kell emlékeztetnünk arra a korábbi megállapításunkra, hogy a stádium és a relapszus előfordulása szorosan összefüggenek ( $p<0,0001$ ).

### Nem

Ha betegeinknél a nem és az életkor összefüggését vizsgáljuk, azt látjuk, hogy a nőkre meghatározó módon a fiatalabb életkor (15–71 év, átlag: 44 év), míg a férfiakra az idősebb életkor jellemző (24–82 év, átlag: 52 év) ( $p=0,0036$ ). Szintén erős volt a korreláció a nem és a naponta elszívott cigaretták száma között, itt a statisztika a férfiak egyértelmű dominanciáját jelezte ( $p=0,0002$ ). Ha azt vizsgáltuk, hogy a nem és a TTR miként függenek össze, azt láttuk, hogy a nőbetegeknél egy esetleges relapszus hamarabb (átl.: 7,3 hónap) jelentkezett, mint férfiaknál (átl.: 9,1 hónap),  $p=0,0077$ . A nem és az anamnesztikus idő nem mutatott összefüggést ( $p=0,2477$ ).

### Dohányzás

A dohányzó betegek (átlagéletkor: 56 év) szignifikáns módon idősebbek voltak a nem dohányzóknál (átlagéletkor: 41 év) ( $p<0,0001$ ). A nem dohányzók átlagos anamnesztikus ideje (3,9 hónap) szignifikáns módon rövidebb, mint a dohányosoké (5,2 hónap),  $p=0,0009$ . A nem dohányzóknál a relapszusig eltelt idő (átl.: 6,4 hónap) meghatározó módon rövidebb volt, mint dohányzók esetében (átl.: 9,7 hónap),  $p<0,0001$ .

### Metasztázis/recidíva

Az, hogy a betegek esetében jelentkezett-e relapszus, szignifikanciaszint-közeli összefüggést mutatott az életkorral ( $p=0,0567$ ), nem volt pozitív korreláció a relapszus

és az átlagos anamnesztikus idő között ( $p=0,1194$ ). Viszont ott, ahol kialakult regionális vagy lokoregionális relapszus, a műtét óta eltelt idő (TTR) a fiatalabb betegek esetében szignifikánsan rövidebb volt (átl.: 7,2 hónap vs. 10,2 hónap),  $p<0,000001$ . A relapszus kialakulása és a naponta elszívott cigaretták száma szoros összefüggést jelzett. Gyakrabban alakult ki relapszus azoknál, akik naponta több cigarettát szívtak el ( $p=0,0110$ ).

A fiataloknak csupán 43%-a dohányzott (időseknél ez a szám 88% volt), 65,7%-uk I.–II. stádiumban jelentkezett (az idősebbek 69,5%-a már III.–IV. stádiumú daganattal került kezelésre). Elmondható, hogy a fiatalok többsége azonban hamarabb jelentkezett, így, akik 36 hónapnál éltek, azoknál az anamnesztikus idő rövidebb volt ( $p=0,0495$ ). A naponta elszívott cigaretták száma és a túlélés esetén szignifikanciaszint-közeli értéket találtunk ( $p=0,0541$ ), a relapszusig eltelt idő és a túlélés között nem volt korreláció ( $p=0,4197$ ).

### Lokalizáció

A lokalizáció és az életkor közötti összefüggést figyelve azt láttuk, hogy a nyelvtumoros betegek a legfiatalabbak (jellemzően nem dohányoztak, korán jelentkeztek), és szignifikanciaszint-számításkor meghatározó életkor-különbség állt fenn e betegcsoport és a szájfenei, illetve mesopharynx-tumorról rendelkező betegek életkora között ( $p<0,0001$ ). A lokalizáció és az átlagos anamnesztikus idő összefüggését vizsgálva megfigyeltük, hogy legkorábban a nyelvdaganatos betegek jelentkeznek, majd „késési” sorrendben: a szájfenei, mesopharynx-, illetve a buccatumorral rendelkezők. Az összefüggés erősen szignifikáns volt ( $p<0,0001$ ).

Hasonlóan ahhoz, ahogy a dohányzás szoros korrelációt mutatott a daganatok elhelyezkedésével, a naponta elszívott cigaretták mennyisége is erős hatással volt a lokalizációra, a nyelv- és buccarákos betegek dohányoztak a legkevesebbet, szemben a szájfenei és mesopharynx-tumoros betegekkel ( $p<0,0064$ ).

### A relapszusig eltelt idő

A daganat elhelyezkedése és a relapszusig eltelt idő között is szoros összefüggést találtunk. Leghamarabb a nyelv- és buccatumoroknál láttunk relapszust (ha volt relapszus), az átlagos TTR itt 7,6 hónap volt, ugyanez az érték mesopharynx-tumor esetén 8,8, szájfenei daganat esetén 9,3 hónap volt ( $p<0,0471$ ).

### Életkor

A legerősebb összefüggéseket a kor és az anamnesztikus idő, a kor és az elszívott cigaretták száma, a kor és a TTR, valamint a kor és a daganatmentes túlélés között találtuk.



Azt láttuk, hogy a fiatalabb betegek hamarabb jelentkeznek, kevesebbet dohányoznak, és ha kialakul náluk regionális vagy lokoregionális relapszus, az lényegesen hamarabb jelentkezik, mint idősebb betegeknél. Kiemelkedően fontos megfigyelés, hogy a daganatmentes túlélés (3. ábra) igen szorosan korrelált az életkorral ( $p < 0,000000$ ).

## MEGBESZÉLÉS

A 40 évnél fiatalabb betegekben az összes malignus daganat mintegy 0,4–3,6%-a fordul elő a szájüregben (6–8). Ha a vizsgált betegcsoport életkorát 45 éves korig toljuk ki, akkor ugyanez a szám már 6,7% (9). A szerzők egy része férfidominanciát említ, de a tanulmányok túlnyomó része szerint a fiatal betegek többsége a nők közül került ki (9–12). A leggyakoribb lokalizáció a nyelv (52%), ezt követik gyakoriságban a buccadaganatok (26%). A fiatalok körében a klasszikus etiológiai faktorok (dohányzás, alkohol) az esetek felében voltak fellelhetőek, míg az idősebb betegek közel 99%-a élt ezekkel a szerekkel (13, 14).

A szájüregi daganatok mintegy 80%-ának kialakulásáért közvetlenül a dohányzás és az alkoholfogyasztás tehető felelőssé (15, 16). Mai tudásunk szerint ahhoz, hogy a cigarettázás következtében szájüregi rák alakuljon ki, legalább 10–20 évi, rendszeres dohányzás szükséges (5, 17). Egyre gyakrabban kezelünk azonban olyan fiatal betegeket, akik sosem dohányoztak, illetve az expozíciós idő esetükben kifejezetten rövid volt. Saját tapasztalatunk szerint is növekszik a fiatal korban kialakult szájüregi daganatok incidenciája.

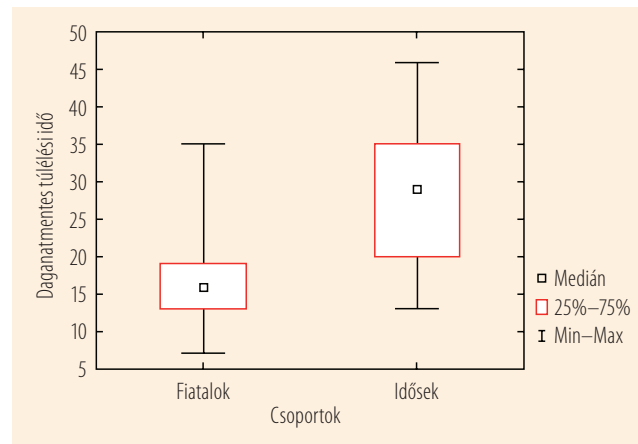
Számos tanulmány világitott rá a fiatalkori szájüregi daganatok lehetséges genetikai hátterére. A szerzők egyetértenek abban, hogy az ilyen betegek génexpressziós profilja lényegesen eltér a dohányzó, alkoholt fogyasztó betegektől (18–26).

Wang és mtsai a p53 gén polimorfizmusának kombinációja mellett nagyobb esélyt találtak HPV16-asszociált daganat kialakulásának, különösen fiatal, nem dohányzó betegekben (27).

A p16 gén inaktiválódása gyakran megfigyelhető szájüregi tumoroknál. O'Regan és mtsai leírták, hogy a fiatal betegeknél a p16 metilációt követő inaktiválódása, míg idősekben a deléció figyelhető meg (25, 28). Harris és mtsai fiatal betegeken fokozott p16-expresszió mellett szignifikánsan jobb relapszusmentes és túlélési időt találtak (29).

Gawecki és mtsai vizsgálták a glutation-S-transzferáz M1 és T1 katabolikus fehérjecsald enzimeket fiatal betegek vonatkozásában. Eltérést csak a glutation-transzferáz M1 0 genotípusnál találtak, ez magasabb arányban volt jelen a fiatal csoportban (30). Toner és mtsai fiatal, nem dohányzó és idős, dohányzó betegek mintáit vetették alá genetikai analízisnek (génhibridizáció). Ráműtettek, hogy míg idős,

**3. ábra.** A daganatmentes túlélés az 50 évnél fiatalabb, illetve annál idősebb betegeknél, sodrófadiagramon ábrázolva



dohányzó betegekben a daganatgenesis viszonylag állandó minta szerint folyik, és azonosíthatók bizonyos lépések, amelyek jellemzőek a malignus transzformációra (pl. 3p, 9p21 régiók eltűnése), addig ezeket fiatal betegeknél nem vagy csak kisebb arányban tudták kimutatni (31).

Kuriakose azt figyelte meg, hogy a fiatalkori daganatok inkább invazívák, endofitikusan növekszenek, míg idősekre inkább az exofitikus korongdaganatok jellemzőek (11). Sarkaria és Harari arról számoltak be, hogy annak ellenére, hogy a fiatal betegek 64%-a korai (I.–II.) stádiumban jelentkezik, az ő prognózisuk lényegesen rosszabb, mint az előrehaladott stádiumban kezelésre kerülő időseké (32). Schantz és mtsai úgy találták, hogy a II. stádiumban jelentkező, nem dohányzó fiatalok túlélése lényegesen rosszabb, mint a dohányzó, hasonló stádiumban jelentkező, idősebb betegeké (33).

Annertz és mtsai 2002-ben alapvető fontosságú cikket közöltek. Úgy találták, hogy a vizsgált időszakban (1964–1994) Skandináviában a nyelvkarcinómás esetek száma fiatal felnőttekben férfiaknál 5-szörös, nőknél 6-szoros emelkedést mutatott. Más életkorúaknál ez az incidencia lényegesen alacsonyabb volt. Megfigyelték, hogy a fiatal betegek túlélése szignifikáns módon jobb volt az idősekénél (3).

Bachar és mtsai 291 izraeli, orális laphámrákos beteg adatait elemezve 116 beteg (39%) anamnézisében sem dohányzást, sem alkoholfogyasztást nem találtak. A 40 év alatti, nem dohányzó-nem ivó csoport adatait elemezve szignifikánsan rosszabb túlélési rátát találtak, ami rávilágít arra, hogy a fiatal betegek esetében elkülönül egy homogén betegcsoport, melynél újabb etiológiai faktorok keresése szükséges (34).

Mindazonáltal nagyon nehéz a nemzetközi irodalomban olyan cikket találni, ahol „tisztított” beteganyagról számolnának be. A fiatal betegek egy része dohányzik, rendszeresen fogyaszt alkoholt, ráadásul szexuális szokásai is

prediszponálják a szájüregi daganatok kialakulását. Általánosan elterjedt nézet a szájüregi onkológiával foglalkozók körében, hogy az inicializáció-promóció-progresszió hosszú éveket igénybe vevő folyamata túl hosszú, az alkoholfogyasztás és a dohányzás expozíciós ideje pedig túl rövid ahhoz, hogy ilyen fiatal korban a klasszikus etiológiai faktorok malignus daganatot eredményezzenek. Nyilvánvaló tehát, hogy egyéb tényezők is részt vesznek a fiatalkori szájüregi daganatok etiopatogenezisében (4, 35–38).

A szájüregi laphámrákok mintegy negyedéből kimutatható a HPV 16-os vagy 18-as törzse. Ezeknél a betegekél a leggyakoribb előfordulási helyek a nyelv és a bucca voltak. Több olyan adat is rendelkezésünkre áll, mely azt támasztja alá, hogy az orális laphámrákok egy része szexuális szokásokkal (orális szex) függ össze (39–41).

A HPV-érintettség és a genetikai károsodások közti összefüggések intenzív kutatások tárgyát képezik (42–45). Kérdés, hogy a dohányzás és az alkoholfogyasztás összefüggésbe hozható-e a HPV-asszociált szájüregi rákokkal, illetve, hogy a HPV-fertőzöttség világméretű elterjedése magyarázatot ad-e a fiatalkori daganatok növekvő rátájára. A közelmúltban megjelent közleményekben a fej-nyaki daganatok 90%-ánál, közelebbről, az ebben a régióban fellelhető laphámrákok 50%-ában mutatták ki a HPV16 jelenlétét (46). Smith és mtsai olyan fej-nyaki tumorokban is kimutattak nagy számban HPV-t, ahol sem a dohányzás, sem pedig az alkoholfogyasztás nem szerepelt a rizikófaktorok között (47).

Egy retrospektív, svédországi tanulmányban 1970 és 2007 között vizsgálták az oropharyngealis daganatok HPV-infekcióját. A tonsillarákok esetében a HPV-érintettség szignifikáns emelkedését figyelték meg. Míg a 70-es években a minták csupán 23%-a tartalmazta a HPV-genomot, ez a szám a 80-as években 29%-ra, a 90-es években 57%-ra, 2002-ben 68%-ra, 2005-ben 72%-ra, végül 2007-re 93%-ra emelkedett (48).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A nem dohányzó, nem alkoholizáló fiatal egyéneknél előforduló szájüregi rák etiológiája intenzíven kutatott terület. A két, legerősebbnek tűnő elképzelés a fiatal betegek genetikai mintázata és a HPV-infekció (diverz szexuális szokások) prediszponáló hatása. Nem tisztázott az alkohol, a dohányzás és a HPV-érintettség együttes jelenlétének pontos hatása a daganatképződésre.

Számos nemzetközi tanulmány áttekintésekor azt látjuk, hogy a szájüregi daganatok etiológiájának feltérképezésekor a fiatal népességben nagyon nehéz (szinte lehetetlen) homogén betegcsoportokat kialakítani.

Nemzetközi adatok szerint a magas rizikójú HPV-törzsek jelenléte mellett kialakuló szájüregi rákok prognózisa jobb,

mint a „klasszikus” etiológiai faktorok (dohányzás, alkohol) okozta tumoroké. Ha feltételezzük, hogy a fiatal betegek szájüregi daganatainak többsége HPV-infekció talaján alakul ki, akkor e betegcsoport túlélési mutatóinak jobbaknak kellene lenniük az idősebb betegek hasonló mutatóinál. A helyzet azonban fordított, így továbbra is megválaszolatlan a kérdés, hogy mi a helyzet a káros szenvedélyektől mentes, monogám fiatalok megbetegedésének pontos etiológiai hátterével.

Saját beteganyagunk vizsgálata során azt találtuk, hogy az életkor önálló, független prognosztikai faktor. További kutatások szükségesek annak kiderítésére, hogy milyen tényezők állnak ennek a megfigyelésnek a hátterében.

## IRODALOM

1. Brown LM, Check DP, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence trends by subsite in the United States: changing gender patterns. *J Oncol* 2012; Published online 2012 April 17. doi: 10.1155/2012/649498
2. Chen JK, Eisenberg E, Krutchkoff DJ, et al. Changing trends in oral cancers in the United States, 1935 to 1985: a Connecticut study. *J Oral Maxillofac Surg* 49:1152–1158, 1991
3. Annertz K, Anderson H, Björklund A, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 101:95–99, 2002
4. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasurya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 34:401–418, 2001
5. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:268–274, 2002
6. Cusumano RJ, Persky MS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. *Head Neck Surg* 10:229–234, 1988
7. Carniol PJ, Fried MP. Head and neck carcinoma in patients under 40 years of age. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91:152–155, 1982
8. Byers RM. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than 30 years of age. *Am J Surg* 130:475–478, 1975
9. Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. *Cancer* 55:441–444, 1985
10. Iype EM, Pandley M, Mathew A, et al. Oral cancer among patients under age of 35 years. *J Postgrad Med* 47:171–176, 2001
11. Kuriakose M, Sankaranarayanan R, Nair MK, et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28:113–120, 1992
12. Martin Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:268–275, 1997
13. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Head Neck* 20:363–368, 1998
14. Garavello W, Spreafico R, Giani RM. Oral tongue cancer in young patients: A matched analysis. *Oral Oncol* 43:894–897, 2007
15. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282–3287, 1988
16. McDowell JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 39:277–294, 2006
17. Shiboksi CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma. Increasing trends in the U.S. population ages 20–24 years. *Cancer* 103:1843–1849, 2005

18. Jin YT, Myers J, Tsai ST, et al. Genetic alterations in oral squamous cell carcinoma of young adults. *Oral Oncol* 35:251–256, 1999
19. Koch WM, Lango M, Sewell D, et al. Head and neck cancer in non-smokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 109:1544–1551, 1999
20. Mallet Y, Avalos N, Le Ridant AM, et al. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. *Acta Oto-Laryngol* 129:1503–1508, 2009
21. Morris LGT, Patel SG, Shah JP, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:697–701, 2010
22. Morris LGT, Ganly I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. *Oral Oncol* 46:292–296, 2010
23. Müller S, Pan Y, Li R, et al. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971–2006. The Emory University Experience. *Head Neck Pathol* 2:60–66, 2008
24. Nagy A, Barabás J, Vannai A, et al. Nyelvkarcinóma ritka esete gyermekkorban. *Orv Hetil* 151:462–464, 2010
25. O'Regan EM, Toner ME, Smyth PC, et al. Distinct array comparative genomic hybridization profiles in oral squamous cell carcinoma occurring in young patients. *Head Neck* 28:330–338, 2006
26. Sorensen DM, Lewark TM, Hanley JL, et al. Absence of p53 mutation in squamous carcinomas of the tongue in nonsmoking and nondrinking patients younger than 40 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:503–506, 1997
27. Wang Z, Sturgis EM, Zhang Y, et al. Combined p53-related genetic variant together with HPV infection increase oral cancer risk. *Int J Cancer* 131:251–258, 2011
28. O'Regan EM, Toner ME, Finn SP, et al. p16(INK4A) genetic and epigenetic profiles differ in relation to age and site in head and neck squamous cell carcinomas. *Hum Pathol* 3:452–458, 2008
29. Harris SL, Thorne LB, Seaman WT, et al. Association of p16(INK4a) overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. *Head Neck* 11:1622–1627, 2011
30. Gawecki W, Kostrzevska-Poczekai M, Gajecka M, et al. The role of genetic factor in etiopathogenesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in young adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 12:1459–1465, 2007
31. Toner M, O'Regan. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: A spectrum or a distinct group? Part 2. *Head Neck Pathol* 3:249–251, 2009
32. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 16:107–111, 1994
33. Schantz SP, Byers RM, Goepfert H, et al. The implication of tobacco use in the young adult with head and neck cancer. *Cancer* 62:1374–1380, 1988
34. Bachar G, Hod R, Goldstein DP, et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncol* 47:45–50, 2011
35. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 33:525–532, 2004
36. Lukits J, Remenár É, Rásó E, et al. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol* 30:155–160, 2007
37. Szabó B, Nelhübel GA, Kárpáti A, et al. Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 47:487–496, 2011
38. Timár J, Csuka O, Remenár É, et al. Progression of head and neck squamous cell cancer. *Cancer Metastasis Rev* 24:107–127, 2005
39. Edelstein ZR, Schwartz SM, Hawes S, et al. Rates and determinants of oral human papillomavirus infection in young men. *Sex Transm Dis* 39:860–867, 2012
40. Rajkumar T, Sridhar H, Balam P, et al. Oral cancer in Southern India: the influence of body size, diet, infections and sexual practices. *Eur J Cancer Prev* 12:135–143, 2003
41. Saini R. Oral sex and oral cancer: A virus link. *J Pharm Bioallied Sci* 3:467–468, 2011
42. Orosz Z, Sápi Z, Szentirmay Z, et al. Paradigmaváltás a daganatok patológiai diagnosztikájában: molekuláris alapú differenciáldiagnosztika, prognosztikus és prediktív patológia. *Magy Onkol* 51:103–112, 2007
43. Popovic B, Jekic B, Novakovic I, et al. Cancer gene alterations and HPV infection in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39:909–915, 2010
44. Szentirmay Z, Szántó I, Bálint I, et al. Oki összefüggés a human papillomavirus-fertőzés és a fej-nyaki régió, valamint a nyelőcső laphámrákjának egyes típusai között. *Magy Onkol* 46:35–41, 2002
45. Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. Human papillomavirus in head and neck cancer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev* 24:19–34, 2005
46. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 26:1157–1160, 2011
47. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, et al. Human papilloma virus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 108:1098–1103, 1998
48. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden. An epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 125:362–366, 2009