

A nyelőcsőrák kockázati tényezői és lehetséges genetikai háttere

HAGYMÁSI KRISZTINA DR. ■ TULASSAY ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

A nyelőcsőrák a hatodik leggyakoribb daganatos halálok, gyakorisága nő. A nyelőcsőrákok 95%-a laphámrák vagy adenocarcinoma. Bár a nyelőcső-laphámrák és az adenocarcinoma szövettana és előfordulása különböző, számos kockázati tényezőjük (dohányzás, táplálkozási szokások), valamint a daganatkialakulás folyamata hasonló. A nyelőcsőrák több mint 90%-ban előrehaladott állapotban derül ki. A felismerés és a kezelés lehetőségeinek fejlődése ellenére kórjósata rossz, az ötéves túlélés 10–13%. A kóreltani háttér pontosabb megértése a megelőzést segítheti, részben természetes hatóanyagok, részben nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásával.

Kulcsszavak: nyelőcsőrák, nyelőcső-laphámrák, nyelőcső-adenocarcinoma, előfordulás, patogenezis, kockázati tényezők, tumor-suppresszor gének, protoonkogének, megelőzés

Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer, and the possibilities of its prevention

Esophageal cancer is the sixth most common cancer mortality, with increasing incidence. 95% of the esophageal cancer is squamous cell carcinoma or adenocarcinoma. Although they differ in histology and epidemiology, some of their risk factors (smoking, dietary factors) and their pathogenesis are the same. More than 90% of esophageal cancer is diagnosed in late stage. Despite the development of diagnostic and therapeutic techniques, esophageal cancer has poor prognosis, with 5-year survival rates between 10–13%. Understanding the exact pathogenesis can help the prevention of this highly aggressive cancer, with the use of natural substances and nonsteroid inflammatory drugs.

Keywords: esophageal cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, epidemiology, pathogenesis, risk factors, tumor-suppressors, protooncogenes, prevention

(Beérkezett: 2009. január 2.; elfogadva: 2009. január 20.)

A nyelőcsőrák a hatodik leggyakoribb daganatos halálok, illetve a kilencedik leggyakoribb rosszindulatú daganat világszerte. A gyomor-bél rendszeri rákok 7%-a nyelőcsőrák. Míg a daganatok előfordulása és halálózása az Amerikai Egyesült Államokban csökkent, addig a nyelőcsőráké nőtt. A nyelőcsőrákok 95%-a laphámrák vagy adenocarcinoma [1, 2, 3]. A nyelőcső ritkább rosszindulatú daganata a kissejtes rák, a mucoepidermoid carcinoma és a carcinosarcoma [4]. A nyelőcsőrákok többsége laphámrák, de az adenocarcinoma gyakorisága gyorsan nő az Amerikai Egyesült Államokban [1]. A nyelőcsőrák több mint 90%-ban előrehaladott állapotban derül ki. A felismerés és a kezelés lehetőségeinek fejlődése ellenére a kórjóslat rossz, az ötéves túlélés 10–13% [1, 2].

Előfordulás

A nyelőcsőrák gyakorisága nő. 1990 előtt a nyelőcsőrákok többsége laphámrák volt, az adenocarcinoma ritkábban fordult elő (15%) [1]. A nyelőcső-laphámrák gyakorisága 3,6%/évvel csökken, míg az adenocarcinomáé 2,1%/évvel nő [5].

A nyelőcső-adenocarcinomás betegek többségükben fehér férfiak [6]. 1975 és 2004 között az adenocarcinoma előfordulása 463%-kal nőtt, fehér férfiakban megötszöröződött. Gyakorisága az 1975–1979 közötti 1,01/100 000/lakosról 2000–2004 között 5,69/100 000 előfordulásra nőtt. Nőkben 335%-kal vált gyakoribbá ebben az időszakban. A növekedés minden korcsoportban megfigyelhető [7]. Ugyanezen időszak alatt a

laphámrák incidenciája 30%-kal csökkent, leginkább afroamerikai férfiakban, ahol az 1980-as évek elejétől 2002-ig 21 eset/100 000 egyénről 7,6 eset/100 000-re csökkent a gyakorisága [1].

Az adenocarcinoma spanyolokban ritkább (férfiak esetén 58%-kal, nők esetén 33%-kal), mint nem spanyol fehérekben [8]. A laphámrák 48%-kal gyakoribb spanyol (2,94/100 000), mint nem spanyol fehér férfiakban (1,99/100 000). Afroamerikai nőkben és férfiakban 70%-kal gyakoribb, mint spanyol férfiakban [8].

A nyelvőcsőrak előfordulása földrajzilag különböző. Az Amerikai Egyesült Államokban a nyelvőcsőrakok több mint 60%-a adenocarcinoma, míg a világ más részén a laphámrák a gyakoribb. A laphámrák Ázsiában különösen elterjedt. Előfordulása Észak-, Közép-Kína, Északkelet-Irán, illetve a közöttük fekvő országokban („Asian belt”) a leggyakoribb, ahol az éves előfordulás gyakran nagyobb mint 100 eset/100 000 lakos, szemben az 5/100 000 lakosú amerikai adatokkal. Az „ázsiai öv” országaiban férfiak és nők egyformán érintettek, török, illetve mongol eredetűekben gyakoribb, az indoeurópaiakban ritkább [1].

Észak-Európában a nyelvőcső-adenocarcinoma gyakoribbá vált. Skót és dán férfiakban az adenocarcinoma gyakoribb, mint a laphámrák. Nyugat-Európában a laphámrák a gyakoribb, aminek hátterében az eltérő dohányzási, alkoholfogyasztási, táplálkozási szokások állhatnak [9].

Kockázati tényezők

Dohányzás

A dohányzás ismert daganatképző, a nyelvőcsőlaphámrák és -adenocarcinoma, illetve számos egyéb daganat kialakulásában bizonyított kóroki tényező [10].

A 40 évet meghaladó dohányzás a nyelvőcsőrak kialakulásának veszélyét kétszeresére növeli a nem dohányzókhöz képest [11]. Dohányzóknál a laphámrák kockázata 9,27-szeres a nem dohányzókhöz viszonyítva. A nyelvőcső-laphámrákos betegek 77%-a jelenleg vagy korábban dohányzott. A dohányzás gyakorisága, az elszívott dohány mennyisége és a rákképződés kockázata közötti összefüggés egyenes [12]. Egykori dohányosok kockázata is nagyobb azokhoz viszonyítva, akik soha nem dohányoztak (HR = 4,35). A több mint 80/csomagévet elfüstölők veszélyeztetettebbek, mint a több mint 40 csomag/évet szívók (OR = 16,9 vs. 5,2) [1].

A dohányzás az adenocarcinomának is fontos veszélyeztető tényezője. Dohányosok és egykori dohányosok kockázata nagyobb, mint a nem dohányzóké (HR = 3,7 vs. 2,82). A dohányzás okozza az adenocarcinomák 58%-át. A kockázatot az elszívott dohány mennyisége befolyásolja [1].

A dohányzás elhagyása után a nyelvőcsőrak kialakulásának veszélye 10 éven belül csökken [10]. *Pandeya és mtsai* szerint a dohányzás elhagyása után a veszély 15–

19%-kal csökken évtizedenként [13, 14], 30 évvel a dohányzás abbahagyása után szűnik meg [1].

Alkoholfogyasztás

Az alkoholfogyasztás a nyelvőcsőlaphámrák fontos kockázati tényezője, de nincs bizonyíték arra, hogy az adenocarcinoma kockázatát is növelné [10].

Az alkoholtartalmú italokat rendszeresen fogyasztók nyelvőcsőrak-kockázata kétszeres a nem fogyasztókhöz képest [11]. Az alkoholfogyasztás dóziszfüggően növeli a nyelvőcsőlaphámrák kialakulásának kockázatát [10]. A napi 3-nál több italt fogyasztók laphámrákkockázata 5-szörös a napi 1 italt fogyasztókéhoz viszonyítva (egy egység ital = 12-13 g alkohol = 12 uncia sör = 5 uncia bor = 1,5 uncia égetett szeszes ital). A napi 75 g-ot meghaladó alkoholfogyasztás esetén a kockázat 7,65-szeres az alkoholt nem fogyasztókhöz képest [10]. Kis mennyiségű (1–24 g/nap) sör vagy bor fogyasztása (valószínűleg antioxidáns-tartalma révén) nem növeli a rákképződés kockázatát, míg az égetett szeszes ital még kis mennyiségben is veszélynövelő [10]. A dohányzás és az alkoholfogyasztás együttes hatása ez esetben is bizonyított [12].

Az alkoholfogyasztás daganatképző hatása metabolitjára, a toxikus acetaldehidre vezethető vissza. Az alkohol metabolizmusában részt vevő enzimeket (alkohol-dehidrogenáz – ALDH, acetaldehid-dehidrogenáz – ADH) kódoló gének polimorfizmusai a laphámrák kialakulásának veszélyét befolyásolják. Az ALDH2 polimorf allél csökkent aktivitású enzimet eredményez. Homozigóta, illetve heterozigóta formája 13-szoros, illetve 4-szeres acetaldehid-koncentrációt okoz a vad allélt homozigóta formájában hordozókhöz hasonlítva, s így az acetaldehid okozta toxikus hatások révén (kipirulás, hányinger, fejfájás) védelmet jelent az alkohol nemkívánatos hatásaival szemben. Az ADH1B variánsa, amely Kelet-Ázsiában gyakori, homozigóta formájában a nyelvőcsőrak kockázatát növeli [1]. Az alkoholfogyasztással szemben toleranciát előidéző ADH2*1 és ADH3*2 a nyelvőcsőrak kialakulásával szemben védelmet jelentő polimorfizmusok, a nagy aktivitású ADH2*2 és ADH2*3 allélokkal ellentétben, amelyek nagyobb aldehidkoncentrációt eredményeznek [15].

Elhízás

A túlsúly, illetve az elhízás a daganatok okozta halálozás 15-20%-ában játszik szerepet. Az elhízás az adenocarcinoma veszélyét növeli, nyelvőcsőlaphámrákkal való kapcsolata fordított. A laphámrákos betegek testtömegindexe kisebb az egészségesekénél, míg a nyelvőcső-adenocarcinomásoké meghaladja a kontrollbetegekéét [1].

A testtömegindex adenocarcinoma-veszélyt növelő hatását több vizsgálat is alátámasztotta. A legnagyobb testtömegindexű betegek esélyhányadosa 3,1 volt, a legkönnyebbekhez viszonyítva. *Vaughan és mtsai* vizsgálta

latában a nyelőcső-adenocarcinomás betegek 60%-ának testtömegindexe a kontrollcsoport mediánértéke felett volt, ≥ 35 kg/m² feletti testtömegindexű betegek nyelőcsőadenocarcinoma-kockázata 32,27-szoros a 18,5–25 kg/m² testtömegindexű betegekhez képest [16]. A nagyobb testtömegindex nagyobb nyelőcső-adenocarcinoma-kockázatot jelent, még normális testtömegindex esetén is [16]. A férfiak elhízása nagyobb kockázatot jelent [17]. A savas reflux tovább növeli elhízásban a daganatképződés lehetőségét [17]. A BMI 5 kg/m²-es növekedése viszont 25%-kal csökkenti a nyelőcsőrák okozta halálozást [18].

Az elhízás a savas refluxtól függetlenül növeli a Barrett-nyelőcső (BE) veszélyét. A BE-kockázat kapcsolata szorosabb a centrális elhízással, valamint a derék/csípő hányadossal, mint a testtömegindexszel [1]. A centrális elhízás még normális testtömegindexű egyéneknél is növeli a veszélyt [16]. A nagyobb hasi átmérő (> vagy = 25 cm vs. <20 cm) szintén veszélyeztető tényező (OR = 1,28) [19].

Az elhízás, különösen a centrális típusú, daganatképződést elősegítő hatásának hátterében a visceralis zsírszövetnek a subcutan zsírszövetét meghaladó aktivitása állhat hormontermelés, gyulladáskeltő citokinek révén [1].

Egy 2007-ben közölt metaanalízis szerint az elhízás és a nyelőcső-laphámrák közötti összefüggés fordított: kisebb testtömegindex nagyobb kockázatot jelent. A testtömegindex 5 kg/m²-es növekedése 31%-kal csökkenti a laphámrák kockázatát. A kisebb testtömegindexű betegek malnutritiója, a mikrotápanyagok hiánya magyarázhatja az összefüggést. A dohányzó és/vagy alkoholfogyasztó egyének kisebb testtömegindexe is állhat a háttérben [20, 21].

Táplálkozás

A táplálkozási hiányállapotok, illetve a táplálkozási karcinogének segíthetik mind a laphámrák, mind az adenocarcinoma kialakulását. A vörös, párolt, sózott húsok fogyasztása növeli a laphámrák veszélyét (OR = 2,51; 2,27; 2,61), míg a szárnyas- és halfogyasztás védőhatású (OR = 0,36; 0,18). A forró ételek, a barna szósokban párolt disznóhús is fokozza a laphámrák kockázatát [22].

A sózott húsok másodlagos nitrózamin-tartalmuk révén kedvezhetnek a daganatképződésnek. A párolt húsok hőhatás, a nyelőcső-nyálkahártya közvetlen károsítása, illetve karcinogének felszívódásának növelésével segíthetik a daganatok kialakulását. Forró tea, leves is hasonlóképpen lehet kockázati tényező [1].

Az ivóvíz nitrit- és ammónianitrogén-tartalma is veszélyeztető tényezőnek bizonyult az „ázsiai öv” országai-ban [1].

A gyümölcsben, zöldségben szegény táplálkozás rendszeres a gyakori nyelőcső-laphámrák-előfordulású területeken. A gyümölcs- és zöldségfogyasztás 100 g/nap-os

növekedése 11%-kal csökkenti a nyelőcső-laphámrák veszélyét [23], de nem védi ki a dohányzás és az alkoholfogyasztás károsító hatását [24]. A gyümölcsök védőhatása nagyobb, mint a zöldségké: ezen belül az alma, a barack, a nektarin, az eper, a szilva, a körte, illetve a citrusfélék fogyasztása előnyös. A zöld tea kínai nőkre gyakorolt védőhatásáról is beszámoltak [22]. *Ishikawa és mtsai* viszont a több mint 5 csésze zöld tea fogyasztásának nyelőcsőrák-kockázatot növelő hatását igazolták férfiak esetében [25]. A flavonoidok közül a flavanonbevitel csökkenti a nyelőcsőrák kockázatát, főleg a napi 6-nál több italt fogyasztóknál. A C-vitaminnal együtt hozzájárul a citrusfélék védőhatásához [26]. Nemcsak a gyümölcsfogyasztás jótékony hatásáról számoltak be, hanem a tengeri hal és a tejfogyasztás is védőhatású [11].

A rostbevitel is csökkenti a nyelőcső-adenocarcinoma kockázatát [27].

A laphámrákkal ellentétben a táplálkozás szerepe, jelentősége a BE és az adenocarcinoma kialakulásában kevésbé ismert [1]. A gyümölcs- és zöldségfogyasztásnak a nyelőcső-adenocarcinoma veszélyére gyakorolt hatása nem egyértelmű, bár a spenótfogyasztás veszélycsökkentő hatásáról már beszámoltak [28].

Helicobacter pylori-fertőzés

A *Helicobacter pylori* (Hp) szerepe a nyelőcsőrákok kialakulásában nem egyértelmű. Nem tisztázott, hogy a fertőzés az adenocarcinomával szemben jelent-e védelmet, illetve növeli-e a laphámrák kockázatát. *Rokkas és mtsai*, valamint *Zhuo és mtsai* metaanalízise szerint a Hp-fertőzés véd a nyelőcső-adenocarcinoma, valamint a Barrett-nyelőcső kialakulásával szemben, ugyanakkor laphámrákra való hajlamosítása nem egyértelmű [29, 30].

A Hp-fertőzés atrophias gastritis, a kevésbé savas reflux, illetve ammóniatermelése révén a gyomorsav közömbösítésén keresztül fejti ki védőhatását. *Ye és mtsai* vizsgálata alapján a HP-fertőzés csökkenti az adenocarcinoma-képződés veszélyét (OR = 0,3-0,5), de nem az atrophia okozta csökkent savasság miatt. A gyomoratrophia viszont hajlamosít a nyelőcső-laphámrák kialakulására [31].

A baktérium transzkripciósi faktorok (NF- κ B, AP-1) kifejeződését fokozó, gyulladást elősegítő hatása is tényező lehet a daganatképződésben [32].

Az eredmények nem egyértelműek, további vizsgálatok szükségesek a Hp szerepének tisztázására a nyelőcsőrák kialakulásában.

Nyelőcsőbetegségek

Az achalasia és a kórelőzményben szereplő sérülés is kóros tényező. Az achalasia 16-szorosra növeli a nyelőcsőrák veszélyét (laphámrák esetén: 0-140-szeres) [33, 34]. A lúgfogyasztás, illetve az általa okozott hegesedés, szűkület a nyelőcső-laphámrák kockázatát 1000-szeresre

emeli. A maróanyag okozta rák kórjólata jobb a fiatalabb életkor, a korai tünetek (szűkebb nyelőcső) és a hegesedés disszeminációt gátló hatása miatt [1].

Barrett-nyelőcső

A nyelőcső distalis részén a normális laphámot elfoglaló hengerhám a nyelőcső-adenocarcinoma legjobban tanulmányozott kockázati tényezője. A Barrett-nyelőcső a GERD miatt endoszkópián átesett betegek 6–15%-ában észlelhető. A Barrett-metaplasia a nyelőcső-adenocarcinoma kockázatát 40-szeresére növeli. A BE-s beteg kockázata daganatképződésre 0,5–1,0%/év, s ez a dysplasia súlyosságával nő. A BE és a laphámok között nincs kapcsolat [1]. BE-s betegek adenocarcinoma-kockázata fokozott, de mégsem alakul ki minden BE-s betegben adenocarcinoma. Ezért szükséges új biomarkerek kidolgozása, amelyek a rosszabb kórjólattal egyének szűrésében segítenének (DNS-eltérések: aneuploida, tetraploida, p53-heterozigotáság elvesztése, ciklin D1 és Mcm2 túlzott kifejeződése, KI67) [35].

Patofiziológia

A környezeti tényezők mellett a genetikai eltérések is szerepet játszanak a nyelőcsőrák kialakulásában. A folyamat még nem tisztázott minden részletében. Tumorsuppresszor gének inaktivációja, valamint onkogének aktivációja játszhat szerepet a nyelőcsőrák kifejlődésében.

Nyelőcsőrákban leggyakrabban aktiválódó protoonkogének: ciklin D1, c-erbB1, 2, c-myc, c-ras, Int-2/hst-1, EGFR. Pontmutációk, géntöbbszöröződés, átrendeződés, túlzott kifejeződés (overexpresszió) okozhatja a protoonkogén-aktivációt [1].

A ciklinek a ciklindependens kinázokkal (CDK) komplexet képezve a sejtciklust célfehérjéjük foszforilációján keresztül befolyásolják. A *ciklin D1* kötődése a CDK4-hez és 6-hoz az enzimeket aktiválja, amelyek a tumorsuppresszor *retinoblastomát* foszforilálják. A fehérje foszforilációja az E2F transzkripciófaktor felszabadulása révén a sejtciklus S szakaszba lépését eredményezi, a sejtosztódást segíti. A ciklin D1 fokozott kifejeződése a sejtek rosszindulatú elfajulásának kedvez. A ciklin D1 és a retinoblastoma gének megváltozott expressziója szerepet játszhat az emberi nyelőcsőrák kialakulásában [1]. A ciklin D1 gén többszöröződése, illetve a fehérje felhalmozódása rossz kórjólattal jelez [3].

A *Frat1* protoonkogén fokozott átírása is daganatképződést indíthat el a WNT- β catenin-TCF jelátvivő rendszer aktivációja, a proliferáció ösztönzése, a sejtek S fázisba lépését serkentő (például c-myc, ciklin D1) gének aktiválása révén [1].

A tirozinkináz *epidermalis növekedési faktor receptorok* (EGFR) citoplazmatikus részének foszforilációja jelátvivő folyamatot indít el (például mitogénaktivált proteinkináz, foszfatidil-inozitol-3-kináz). Az EGFR túlzott

kifejeződése a nyelőcső-laphámrák-sejtvonalak, illetve -minták 29–92%-ában kimutatható, aminek hátterében a gén sokszorozódása állhat. Az EGFR kóros kifejeződése a kórjólattal, a túlélést rontja, a kemo-, radioterápiára adott választ csökkenti. Az *erb-2* az EGFR csonka formája. Az onkogént expresszáló sejteket a növekedési faktorok folyamatosan serkentik. Az *erb-2* kóros expressziója kevésbé gyakori nyelőcső-laphámrákban, mint adenocarcinómában: körülbelül 0–38%. Szerepe feltételezhető a korai szakaszban [3].

Tumorsuppresszor gének

A tumorsuppresszor géneket genetikai és epigenetikai változások [pontmutáció, deletio, heterozigotáság elvesztése (LOH), promotermetiláció] hatástalaníthatják.

A *p53* tumorsuppresszor fehérje a sejtciklust a G1 és a G2 szakaszban leállítja a DNS-károsodás feltérképezésére. A tumorsuppresszor gén mutációi rontják a DNS-károsodás ellenőrzésének lehetőségét, kóros sejtek képződéséhez, proliferációjához vezethetnek. A *p53* gén eltérései a leggyakoribb eltérések emberi nyelőcsőrákban (40–60%). A tumorsuppresszor működés elvesztése korai esemény nyelőcsőrákban, a kórjólattal rontja. A gén 175, 248, 273 kodon mutációi invazív nyelőcsőrák képződésének kedveznek [2].

A sejtciklus szabályozásában szerepet játszó *retinoblastoma (Rb)* hipofoszforilációja leállítja a sejtciklust, s ennek következtében felszabadul az E2F transzkripciófaktor, amely a sejtciklust szabályozó gének kifejeződését befolyásolja. Feltételezhető, hogy a retinoblastoma és a *p53*-inaktiváció fontos esemény a nyelőcsőrák kialakulásában és progressziójában. A *Rb* és a *p53* útvonalon részt vevő fehérjéket kódoló gének (*p15*, *p16*) is szerepet játszhatnak a sejtek rosszindulatú átalakulásában [2].

A *p16INK4a*, *4b* ciklindependens kináz 4-et, illetve 6-ot gátolják, a sejtciklust szabályozzák, *p53*-tól független úton a retinoblastoma fehérjét foszforilálva a G1 szakaszban leállítják a sejtciklust. A *p16INK4a* gén homozigóta deletiója, mutációja vagy kóros metilációja fontos szerepet játszik az emberi daganatképződésben. A *p16INK4a* hiánya a ciklin D1 túlzott kifejeződése, a retinoblastoma inaktivációja következtében rontja a kórjólattal. A gén hipermetilációja a daganatképződés korai szakaszában mutatható ki, a jövőben a kórismét segítheti [2, 3].

Egyéb gének

A *WWOX* tumorsuppresszor gén (WW domént tartalmazó oxidoreduktáz) mutációit is kimutatták nyelőcső-laphámrákban. Az anti- és proapoptotikus fehérjéket tartalmazó *bcl2* család több tagjának kóros kifejeződése is ismertté vált (antiapoptotikus *bcl-2*, *bcl-x1*: kicsi kifejeződés, antiapoptotikus *bax*: nagy kifejeződés). A *survivin* a mikrotubulusokhoz kötődve gátolja a kaszpáz-3-at,

7-et és így az apoptózist is. Expressziója a daganat progressziójában játszik szerepet, rossz prognózist jelent [2, 3].

A tumornekrózisfaktor-receptorcsaládhoz tartozó *DcR3* (secreted decoy receptor) a Fas-közvetített apoptózist gátolja. Feltételezik, hogy kóros kifejeződése gyomor-bél rendszeri rákokban az apoptózis gátlása révén a daganatsejtek növekedésének kedvez. A toxikus fémek mérgeztelenítésében részt vevő, az oxidatív károsodással szemben védelmet jelentő tiolban gazdag *metallothionein* cinkdonorként a daganatproliferációt segítheti. Barrett-nyelőcső esetén a metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma átalakulást segítheti, de a pontos folyamat tisztázásra vár [2]. A *Fez1* leucincipzár-fehérje inaktivációja szintén szerepet játszhat a nyelőcsőrakok kialakulásában. A Wnt jelátvivő rendszerben szereplő, az APC-t gátló *FzE3 receptor*, a poliaminok bioszintézisében szerepet játszó *ornitin-dekarboxiláz* a sejtproliferáció szabályozásával szintén fontos szerepet tölthet be a nyelőcsőrak kifejlődésében. A cisztein-proteáz *katepszin-B*-nek a daganatprogresszióban, a nyelőcső-adenocarcinoma kialakulásában lehet szerepe. A *GASCI* (gene amplified in squamous cell carcinoma 1), az *ECRG4* (oesophageal cancer related gene 4) gének szintén szerepet játszhatnak a nyelőcső-laphámrák patogenezisében [2].

Az angiogenetikai és a növekedési faktoroknak a nyelőcsőrakok progressziójában, áttétképzésében van szerepe. A kóros érképződésben főleg a *vascularis endothelialis növekedési faktor* (VEGF) és a *timidin-foszforiláz* (thrombocytaredetű endothelialis sejt növekedési faktor) kiemelt jelentőségű. Nyelőcsőrakos betegek szérumban VEGF- és timidin-foszforiláz-koncentrációja szignifikánsan nagyobb. A nagyobb koncentráció a rosszabb terápiás válasszal és a rövidebb túléléssel függ össze [36, 37]. A ciklooxygenáz-2-nek a sejtadhézióban, -invázióban, érképződésben, áttétképzésben van szerepe. A nyelőcső-adenocarcinómák 70-80%-ában kifejeződik, a kifejeződés mértéke a daganat progressziójával nő [1].

A metasztázisszuppresszor *KAI/CD82*, az *nm23*, a *receptor tirozinkináz EphA2*, a Wnt jelátvivő rendszer működését befolyásoló *axin*, az *indukálható nitrogén-oxid-szintáz* megváltozott kifejeződése szintén szerepet játszhat a nyelőcső spinocellularis carcinoma kialakulásában [3].

Öröklődés

Az öröklődés, a genetikai tényezők szerepét bizonyítja: a betegek elsőfokú rokonaiban a nyelőcsőrak előfordulása 2,4-szer gyakoribb. Azokon a földrajzi területeken, ahol a laphámrák gyakoribb, például Kína egyes részein, a nyelőcsőrak családi halmozódását is leírták. Az autoszomális domináns öröklődésű, palmoplantaris hiperkeratinisatióval jellemzett tylosisban a nyelőcső-laphámrák kockázata 40%-kal nő [1].

Elsőfokú rokon nyelőcső-laphámrákja esetén az egyén kockázata 3,2-szeres, s ez tovább nő, ha az érintett családtag férfi vagy 55 életévnél fiatalabb [38].

A Barrett-nyelőcsőre, illetve nyelőcső-adenocarcinómára pozitív családi kórelőzményt a Barrett-nyelőcső-betegek 29, az adenocarcinomás esetek 17%-ában írták le [1]. A családi halmozódású Barrett-nyelőcső esetén gyakoribb a refluxbetegség, a Barrett-nyelőcső, valamint a Barrett-nyelőcsőhöz kapcsolt adenocarcinoma előfordulása a hozzátartozókban a sporadikus esetekhez képest. Autoszomális domináns öröklésmentet feltételeznek nem teljes megjelenéssel (inkomplett penetrancia) [39].

Megelőzés

A nyelőcsőrak rossz kórjelletű betegség. Több mint 90%-ban előrehaladott állapotban derül ki. Öt beteg közül egy éli túl három évvel a kórisme felállításának időpontját. Az ötéves túlélés 10–13% az Egyesült Államokban [40].

Kezelése elsősorban sebészi. A reszekció utáni túlélés az elmúlt évtizedben javult, de a sebészi megoldás önmagában az előrehaladott esetek többségében nem eredményez hosszú távú túlélést. A neoadjuváns kemo-radio terápia, majd oesophagectomia csökkenti a daganat okozta halálozást, de növeli a kezelés okozta mortalitást, ezért sürgető olyan újabb megoldások kidolgozása, amelyek a kialakulását megelőzhetnék, illetve a korai felismerést segíthetnék [40].

Az elsődleges megelőzés elsősorban életmód-változtatást jelent: a dohányzás, alkoholfogyasztás elhagyása, a másodlagos megelőzés a szűrést, illetve a kemoprevenziót jelenti.

Kemoprevenció

Táplálkozás

A természetes polifenol ellagic sav az ételekben és a dohányban is megtalálható nitrózamin, az N-nitrozometilbenzilamin (NMBA) aktivációjának gátlásával a nyelőcsőrak kialakulását gátolta patkánykísérletben [41].

A málna, az eper, valamint az áfonya nagy koncentrációban tartalmaz ellagic savat, a gyümölcsök fagyasztásával, szárításával a hatóanyag-koncentráció növelhető. A fagyasztott-szárított áfonya fő hatóanyagai az A-, C-, E-vitamin, folsav, kalcium, szelén, béta-karotin, alfa-karotin, polifenolok: ellagic sav, kvercetin, anticianinok, fitoszterolok: béta-szitoszterol, sztigmaszterol, kempferol. Daganatképződést gátló hatásának hátterében COX-2, iNOS és c-Jun kifejeződését gátló hatását bizonyították állatkísérletekben. Humán vizsgálatokban (45 g/7 nap) jól tolerálható volt, jelenleg második fázisú klinikai vizsgálatok történnek [42, 43, 44].

Egyéb ígéretes kemopreventív hatóanyag a fokhagymában és a kurkumaeredetű polifenolszármazékban, a kurkuminban megtalálható diallil-szulfid [1, 41].

Gyógyszerek

A gyógyszeres daganatmegelőzés lehetőségét is kutatják. A szelén randomizált, placeboval ellenőrzött vizsgálatban hatékonyan előzte meg a nyelőcsőlaphámrák kialakulását. Alkalmazása (200 µg/nap/10 hónap) a laphám dysplasia progresszióját lassította, regresszióját segítette, de az eredmények nem voltak szignifikánsak [45].

Több tanulmány igazolta a COX-2 növekedett szintjét mind nyelőcsőlaphámrákból, mind adenocarcinómából származó daganatszövetben. A COX-2 a prosztaglandinszintézist szabályozó enzim, befolyásolja a sejtciklust, valamint az immunválaszt is [1]. A nemsteroid gyulladáscsökkentők, az aszpirin, valamint a szelektív COX-2-gátlók (rofecoxib, celecoxib) alkalmazása a megelőzés további lehetséges módjai. Corley és mtsai metaanalízise alapján mind az aszpirin, mind az NSAID-ok védenek az adenocarcinoma, illetve a laphámrák kialakulásával szemben, a gyakoribb használat nagyobb védelmet jelent [46]. Más munkacsoportok a dózistól és az alkalmazás időtartamától független hatást figyeltek meg [1].

Irodalom

- [1] Umar, S. B., Fleischer, D. E.: Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 5, 517–526.
- [2] McCabe, M. L., Dlamini, Z.: The molecular mechanisms of oesophageal cancer. *Int. Immunopharmacol.*, 2005, 5, 1113–1130.
- [3] Kuwano, H., Kato, H., Miyazaki, T. és mtsai: Genetic alterations in esophageal cancer. *Surg. Today*, 2005, 35, 7–18.
- [4] Elton, E.: Esophageal cancer. *Dis. Mon.*, 2005, 51, 664–684.
- [5] Trivers, K. F., Sabatino, S. A., Stewart, S. L.: Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998–2003. *Int. J. Cancer*, 2008, 123, 1422–1428.
- [6] Cummings, L. C., Cooper, G. S.: Descriptive epidemiology of esophageal carcinoma in the Ohio Cancer Registry. *Cancer Detect. Prev.*, 2008, 32, 87–92.
- [7] Brown, L. M., Devesa, S. S., Chow, W. H.: Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100, 1184–1187.
- [8] Wu, X., Chen, V. W., Andrews, P. A. és mtsai: Incidence of esophageal and gastric cancers among Hispanics, non-Hispanic whites and non-Hispanic blacks in the United States: subsite and histology differences. *Cancer Caus. Contr.*, 2007, 18, 585–593.
- [9] Bosetti, C., Levi, F., Ferlay, J. és mtsai: Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int. J. Cancer*, 2008, 122, 1118–1129.
- [10] Vioque J, Barber X, Bolumar F és mtsai, Collaborators (72): Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer*, 2008, 8, 221.
- [11] Fan, Y., Yuan, J. M., Wang, R. és mtsai: Alcohol, tobacco, and diet in relation to esophageal cancer: the Shanghai Cohort Study. *Nutr. Cancer*, 2008, 60, 354–363.
- [12] Hashibe, M., Boffetta, P., Janout, V. és mtsai: Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer*, 2007, 120, 1518–1522.
- [13] Bosetti, C., Gallus, S., Garavello, W. és mtsai: Smoking cessation and the risk of oesophageal cancer: An overview of published studies. *Oral Oncol.*, 2006, 42, 957–964.
- [14] Pandeya, N., Williams, G. M., Sadhegi, S. és mtsai: Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am. J. Epidemiol.*, 2008, 168, 105–114.
- [15] Li, D. P., Dandara, C., Walthers, G. és mtsai: Genetic polymorphisms of alcohol metabolising enzymes: their role in susceptibility to oesophageal cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, 323–328.
- [16] Abnet, C. C., Freedman, N. D., Hollenbeck, A. R. és mtsai: A prospective study of BMI and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *Eur. J. Cancer*, 2008, 44, 465–471.
- [17] Whitman, D. C., Sadeghi, S., Pandeya, N. és mtsai; Australian Cancer Study: Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*, 2008, 57, 173–180.
- [18] Smith, M., Zhou, M., Whitlock, G. és mtsai: Esophageal cancer and body mass index: results from a prospective study of 220,000 men in China and a meta-analysis of published studies. *Int. J. Cancer*, 2008, 122, 1604–1610.
- [19] Corley, D. A., Kubo, A., Zhao, W.: Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, 17, 352–358.
- [20] Engeland, A., Tretli, S., Bjørge, T.: Height and body mass index in relation to esophageal cancer; 23-year follow-up of two million Norwegian men and women. *Cancer Caus. Contr.*, 2004, 15, 837–843.
- [21] Gallus, S., La Vecchia, C., Levi, F. és mtsai: Leanness and squamous cell oesophageal cancer. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, 975–979.
- [22] Wang, J. M., Xu, B., Rao, J. Y. és mtsai: Diet habits, alcohol drinking, tobacco smoking, green tea drinking, and the risk of esophageal squamous cell carcinoma in the Chinese population. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 19, 171–176.
- [23] Yamaji, T., Inoue, M., Sasazuki, S. és mtsai: Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *Int. J. Cancer*, 2008, 123, 1935–1940.
- [24] Yamaji, T., Inoue, M., Sasazuki, S. és mtsai; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *Int. J. Cancer*, 2008, 123, 1935–1940.
- [25] Ishikawa, A., Kuriyama, S., Tsubono, Y. és mtsai: Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. *J. Epidemiol.*, 2006, 16, 185–192.
- [26] Rossi, M., Garavello, W., Talamini, R. és mtsai: Flavonoids and risk of squamous cell esophageal cancer. *Int. J. Cancer*, 2007, 120, 1560–1564.
- [27] Wu, A. H., Tseng, C. C., Hankin, J. és mtsai: Fiber intake and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach. *Cancer Caus. Contr.*, 2007, 18, 713–722.
- [28] Freedman, N. D., Park, Y., Subar, A. F. és mtsai: Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int. J. Cancer*, 2007, 121, 2753–2760.
- [29] Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P. és mtsai: Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a metaanalysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 5, 1413–1417.
- [30] Zhuo, X., Zhang, Y., Wang, Y. és mtsai: *Helicobacter pylori* infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based metaanalyses. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2008, 20, 757–762.
- [31] Ye, W., Held, M., Lagergren, J. és mtsai: *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, 96, 388–396.

- [32] *Abdel-Latif, M. M., Windle, H., Terres, A. és mtsai: Helicobacter pylori extract induces nuclear factor-kappa B, activator protein-1, and cyclooxygenase-2 in esophageal epithelial cells. J. Gastrointest. Surg., 2006, 10, 551–562.*
- [33] *Leeuwenburgh, I., Haringsma, J., Van Dekken, H. és mtsai: Long-term risk of oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 2006, 243, 7–10.*
- [34] *Zendejdel, K., Nyrén, O., Edberg, A. és mtsai: Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden. Am. J. Gastroenterol.; Epub: 2007, May 3.*
- [35] *Fitzgerald, R. C.: Genetics and prevention of oesophageal adenocarcinoma. Recent Results Cancer Res., 2005, 166, 35–46.*
- [36] *Shimada, H., Ochiai, T.: Gene therapy for esophageal squamous cell carcinoma. In Gene Therapy Front. Biosci., 2008, 13, 3364–3372.*
- [37] *Shimada, H., Takeda, A., Shiratori, T. és mtsai: Prognostic significance of serum thymidine phosphorylase concentration in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer, 2002, 94, 1947–1954.*
- [38] *Caravello, W., Negri, E., Talamini, R. és mtsai: Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2005, 14, 1390–1393.*
- [39] *Sapapiti-Biyyani, R. S., Chessler, L., McCain, E. és mtsai: Familial trends of inheritance in gastro esophageal reflux disease, Barrett's esophagus and Barrett's adenocarcinoma: 20 families. Dis. Esophagus, 2007, 20, 53–57.*
- [40] *Hagymási K., Tulassay Zs.: A nyelőcsőlaphámrák genetikai és molekuláris háttere és a génterápia lehetőségei. Orv. Hetil., 2007, 148, 1795–1800.*
- [41] *de Boer, J. G., Yang, H., Holcroft, J. és mtsai: Chemoprotection against N-nitrosomethylbenzylamine-induced mutation in the rat esophagus. Nutr. Cancer, 2004, 50, 168–173.*
- [42] *Stoner, G. D., Wang, L. S., Chen, T.: Chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2007, 224, 337–349.*
- [43] *Stoner, G. D., Chen, T., Kresty, L. A. és mtsai: Protection against esophageal cancer in rodents with lyophilized berries: potential mechanisms. Nutr. Cancer, 2006, 54, 33–46.*
- [44] *Chen, T., Hwang, H., Rose, M. E. és mtsai: Chemopreventive properties of black raspberries in N-nitrosomethylbenzylamine-induced rat esophageal tumorigenesis: down-regulation of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase, and c-Jun. Cancer Res., 2006, 66, 2853–2859.*
- [45] *Limburg, P. J., Wei, W., Ahnen, D. J. és mtsai: Randomized, placebo-controlled, esophageal squamous cell cancer chemoprevention trial of selenomethionine and celecoxib. Gastroenterology, 2005, 129, 863–873.*
- [46] *Corley, D. A., Kerlikowske, K., Verma, R. és mtsai: Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology, 2003, 124, 47–56.*

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasikriszti@freemail.hu)

M e g h í v ó

A Magyar Elhízástudományi Társaság és az Aesculap Akadémia 2008-ban Anyagcsere Klubot alapított. A Klub nyílt színi műhelyvitákat tart kerekasztal-konferencia formájában a szervezet intermedier anyagcseréjével összefüggő klinikai kérdésekről.

Első nyílt színi műhelyvitánk 2008. október 6-án „Az elhízás diétás kezelésének lehetőségei” címmel került megrendezésre, amelyhez „A média hatása a táplálkozásra” című előadás társult. Második kerekasztal-konferenciánkat 2008. november 20-án „Elhízást okozó gyógyszerek – az elhízás gyógyszeres kezelése” címmel tartottuk. Harmadik műhelyvitánk „Az elhízás és az alvási apnoe összefüggései az orvosi gyakorlatban” témakörben került megrendezésre.

Negyedik kerekasztal-konferenciánk címe:

„Az elhízás emocionális háttere és a pszichoterápia lehetőségei”

Moderátor: Prof. Dr. Halmi László

Helyszín: Anyagcsere Klub, Aesculap Akadémia,
Budapest, XI. ker., Halmi u. 20-22. (a Tétényi úti Szent Imre Kórház mellett)

Időpont: **2009. március 19. (csütörtök) 14 óra**

Előadók:

Prof. Dr. Forgács Attila: Az emóció szerepe a táplálkozásban

Dr. Szabó Pál: Az emocionális evés és előfordulása

Dudás Katalin: Az étel, mint emocionális tényező

Kávészünet

Dr. Pászthy Bea: Az elhízás pszichoterápiája gyermekkorban

Dr. Szumska Irena: A falászavar és terápiás lehetőségei

Prof. Dr. Tury Ferenc: Az obezitás pszichoterápiája, különös tekintettel a családterápiára

A részvétel díjmentes, várhatóan 10 kreditpontot biztosít.

Pontos megjelenést kérünk.

Prof. Dr. Halmi László
az Aesculap Akadémia Anyagcsere Klubjának elnöke