DOI:10.14753/SE.2013.1854

# Hormonális hatások jelentősége a szájüregi rák kialakulásában

Doktori értekezés

**Dr. Takács Dániel**

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Tímár József egyetemi tanár DSc

Hivatalos bírálók: Dr. Blazsek József egyetemi docens PhD
Dr. Czigner Jenő egyetemi tanár DSc

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Nagy Péter egyetemi tanár DSc
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Németh Zsolt egyetemi docens PhD
Dr. Tanka Dezső nyug. osztv. főorvos PhD

Budapest

2012

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke ... 5
1. Bevezetés ... 6
1.1. A szájüregi rák epidemiológiája és hazai jelentősége ... 6
1.1.1. A férfi-nő arány sajátosságai ... 7
1.2. A szájüregi rák rizikófaktorai ... 8
1.2.1. Klasszikus rizikótényezők ... 8
1.2.2. Új rizikótényezők ... 10
1.3. A szájüregi rák patológiája ... 12
1.3.1. Genetikai háttér ... 12
1.3.2. A tumoranyagcsere jellegzetességei ... 14
1.3.3. Daganatelőző állapotok a szájüregben ... 15
1.3.4. A szájüregi rosszindulatú daganatok szövettana ... 18
1.3.5. A szájüregi rákok lokalizációja ... 20
1.4. A szájüregi laphámrák terápiás lehetőségei ... 23
1.4.1. Szájüregi rákok TNM besorolása (UICC 7. kiadás alapján) ... 23
1.4.2. pTNM: patológiai TNM besorolás ... 24
1.4.3. Sebészi terápia ... 25
1.4.4. Kemoterápia ... 26
1.4.5. Sugárkezelés ... 27
1.4.6. Radiokemoterápia ... 28
1.4.7. Célzott terápia ... 28
1.5. A szájüregi rák megelőzése ... 28
1.5.1. Primer prevenció ... 29
1.5.2. Szekunder prevenció ... 30
1.5.3. Tercier prevenció ... 31
1.6. Nyálmirigytumorok ... 32
1.6.1. Jóindulatú nyálmirigytumorok ... 32
1.6.2. Rosszindulatú nyálmirigytumorok ... 34
2. Célkitűzések ... 36
2.1. Klinikai epidemológia ... 36
2.2. Rizikókutatás ... 36

3. Módszerek ... 37
3.1. Betegek és kontrollok ... 37
3.2. Epidemiológiai módszerek ... 40
3.2.1 Deszkriptív (leíró) epidemiológia alapfogalmai ... 41
3.2.2. Analitikai (elemző) epidemiológia ... 41
3.3. Biometriai és biostatisztikai módszerek ... 41
3.4. Szövettani módszerek ... 43
3.4.1. Szövettani diagnosztika ... 43
3.4.2. Immunhisztokémiai vizsgálatok ... 44
4. Eredmények ... 49
4.1. Epidemiológiai vizsgálatok ... 49
4.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései ... 49
4.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései ... 52
4.1.3. Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései ... 54
4.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban ... 59
4.2. Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata ... 62
4.3. Homonhatásoktól mentes szájüregi daganatok ... 62
5. Megbeszélés ... 65
5.1. Epidemiológiai vizsgálatok ... 65
5.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései ... 65
5.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései ... 68
5.1.3. Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései ... 69
5.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban ... 73
5.2. Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata ... 75
5.3 Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok ... 76
6. Következtetések ... 78
6.1. Epidemiológiai vizsgálatok ... 78
6.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései ... 78
6.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései ... 78
6.1.3. Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései ... 79
6.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban ... 79
6.1.5 Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata ... 79
6.1.6 Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok ... 80
6.2. Rizikókutatás ... 80

DOI:10.14753/SE.2013.1854

7. Összefoglalás ..... 81
8. Summary ..... 82
9. Irodalom ..... 83
10. Saját publikációk jegyzéke ..... 99
11. Köszönetnyilvánítás ..... 102

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# Rövidítések jegyzéke

BMI - body mass index; testtömeg hányados

CI - confidence interval; konfidencia intervallum

CV - cardiovascular; kardiovaszkuláris

CSC - cancer stem cell; daganatos őssejt

DAB - diamino-benzidin

DM - diabetes mellitus; cukorbetegség

EBV - Epstein-Barr vírus

EGFR - epidermal growth factor receptor

ERA - estrogen receptor alpha; alfa ösztrogén receptor

ERB - estrogen receptor beta; béta ösztrogén receptor

HIF - hipoxia indukált faktor

HNC - head and neck cancer; fej-nyak régió rákja

HPV - human papilloma vírus

HRT - hormone replacement therapy; hormonpótló kezelés

IFG - impaired fasting glucose level; emelkedett éhomi vércukorszint

IR - insulin resistance; inzulinrezisztenica

M - menopause; menopauza

MS - metabolic syndrome; metabolikus szindróma

NDNA - nem dohányzó, nem alkoholizáló betegcsoport

OC - oral cancer; szájüregi rák

OR - odds ratio; esélyhányados

PCOS - policystic ovarium syndrome; policisztás ovárium szindróma

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 1. Bevezetés

## *1.1. A szájüregi rák epidemiológiája és hazai jelentősége*

Az európai országok rákhalálozásában a különböző tumorok megoszlása feltűnő változatosságot mutat [1, 2]. Magyarország a rák-mortalitás terén élen jár, ugyanakkor a déli, mediterrán területeken, mint Románia, Bulgária, Albánia, számos daganat halálozási mutatója egyértelműen alacsonyabb az európai átlagnál, miközben ezen országok szocio-ökonómiai állapota hasonló, vagy akár rosszabb, mint közép-európiai társaiké.

Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter az incidencia, a Központi Statisztikai Hivatal pedig a mortalitás adatait rögzíti. A két adatbázis szerint 2007-ben 1292 szájüregi daganatos férfi és 289 nő halálát regisztrálták, 2008-ban 1651 haláleset történt. 2010-ben 3597 volt az újonnan diagnosztizált szájüregi daganatos beteg [3].

Nem csak a szájüregi rák (Oral Cancer, OC) morbiditási és mortalitási adatait tekintve áll hazánk az első helyen Európában [4], de kimondottan aggasztó a növekedés tendenciája is. 1948-ban a szájüregi rák mortalitása 2,7/100 000 fő volt, 2004-ben ez az érték 16,7/100 000 fő, ami 6-szoros emelkedést jelent [5]. Újabb közlések szerint Magyarországon az elmúlt 32 évben a fej-nyak területi rák miatti mortalitás 387%-kal emelkedett [6]. A Nemzeti Rákregiszter hozzáférhető adatai szerint a 2008-as, 2009-es és 2010-es évben Magyarországon az újonnan felfedezett daganatok száma végig magas értéket mutat A szájüregi daganat alatt ez esetben a betegségek nemzetközi osztályozása (BNO) szerint az ajak, a szájüreg és a garat C00-C14 kódszámokkal jelölt malignus daganatait értjük (1. táblázat).

Ezekkel a katasztrofális epidemiológiai adatokkal a nyugati országok kutatói is foglalkoznak, és rendszerint a magyarok kimagasló alkohol- és dohányfogyasztását jelölik meg etiológiai tényezőként [7, 8]. Ezen rossz szokások aránya a magyar férfi és női populációban csupán 15–16%-os különbséget mutat, ami aligha magyarázza meg a férfiak 4-5-szörös túlsúlyát az OC-betegek körében [9, 10].

DOI:10.14753/SE.2013.1854

1. táblázat. Különböző kódjelű Szájüregi daganatok bejelentett esetszámai a Nemzeti Rákregiszterben 2008-2010 között

| | | 2008 | | 2009 | | 2010 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | férfi | nő | férfi | nő | férfi | nő |
| C00 | Az ajak rosszindulatú daganata | 170 | 80 | 162 | 97 | 127 | 102 |
| C01 | A nyelvgyök rosszindulatú daganata | 288 | 73 | 249 | 61 | 286 | 60 |
| C02 | A nyelv rosszindulatú daganata | 249 | 89 | 223 | 67 | 258 | 73 |
| C03 | A fogíny rosszindulatú daganata | 49 | 37 | 50 | 34 | 51 | 29 |
| C04 | A szájfenék rosszindulatú daganata | 187 | 73 | 179 | 51 | 181 | 52 |
| C05 | A szájpad rosszindulatú daganata | 87 | 58 | 83 | 57 | 104 | 57 |
| C06 | A száj egyéb részének malignus daganata | 72 | 48 | 44 | 47 | 71 | 40 |
| C07 | A fültőmirigy rosszindulatú daganata | 90 | 68 | 100 | 83 | 84 | 76 |
| C08 | Nagy nyálmirigyek rosszindulatú daganata | 39 | 44 | 33 | 38 | 41 | 28 |
| C09 | A mandula rosszindulatú daganata | 199 | 47 | 189 | 61 | 208 | 52 |
| C10 | A szájgarat rosszindulatú daganata | 378 | 101 | 383 | 84 | 341 | 109 |
| C11 | Az orrgarat rosszindulatú daganata | 94 | 35 | 66 | 44 | 69 | 37 |
| C12 | A körte formájú öböl malignus daganata | 42 | 4 | 47 | 9 | 51 | 15 |
| C13 | Az algarat rosszindulatú daganata | 569 | 98 | 586 | 86 | 540 | 85 |
| C14 | Ajak szájüreg és garat malignus daganata | 233 | 80 | 270 | 85 | 287 | 83 |
| | Összesen | 2746 | 935 | 2664 | 904 | 2699 | 898 |

### 1.1.1. A férfi-nő arány sajátosságai

Az orális karcinóma (OC) jelentős férfi dominanciát mutat a legtöbb populációban [7, 11, 12]. Feltűnő továbbá, hogy az OC jóval idősebb korban jelentkezik nőknél, mint férfiaknál, és a nem dohányzó, nem alkoholizáló esetek meglepően gyakoriak a karcinomás nőbetegek körében [12]. Mivel a szájrák előfordulása a férfiakkal összehasonlítva nők körében feltűnően ritka, felmerül, hogy bizonyos endokrin tényezők szerepet játszanak a tumor kialakulásában. Kétféle lehetőség merül fel a szájrák epidemiológiájának nemi különbségei alapján. Először szóba jön, hogy az ártalmas tényezők szelektíven csak a férfi betegeket érintik. Az is felmerülhet, hogy mindkét nemre azonos rizikófaktorok hatnak, de a nőknél speciális hormonális és metabolikus adottságaik miatt védekező mechanizmusok játszanak közre. Nincsenek korábbi irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy az OC epidemiológiájában miért mutatkoznak ilyen jelentős nemi különbségek.

Meglepő módon a fiatalkori szájüregi rákok (40 év alatt) epidemiológiai jellemzői jelentős eltérést mutatnak az időskori megjelenési formákhoz képest: minél fiatalabb korcsoportban vizsgáljuk a szájüregi rákos betegeket, annál csekélyebb a férfi esetek túlsúlya [13, 14]. Egy 45 év alattiak körében végzett dél-angliai vizsgálat csaknem azonos arányú férfi és női szájrák incidenciát talált [15]. A fiatal szájüregi rákosok között a teljes rákos populációval ellentétben előfordult, hogy női dominanciát találtak [16].

Egy japán tanulmány szerint a szájüregi rák esetében a férfi-nő arány a korral folyamatos emelkedést mutat, aminek következtében a teljes incidencia a férfiak körében jóval magasabb, mint nőknél [17].

## *1.2. A szájüregi rák rizikófaktorai*

### 1.2.1. Klasszikus rizikótényezők

Az OC multikauzális betegség, és az egyes etiológiai faktorok között szoros kölcsönhatás mutatkozik. A környezeti ártalmak (dohányzás, alkoholfogyasztás és energiadús étrend) hangsúlyozott szerepet játszanak az OC epidemiológiájában [7, 8, 11, 12].

#### *1.2.1.1. Dohányzás*

A nemzetközi irodalom régóta a dohányzást említi első helyen, ha a szájüregi rák etiológiáját vizsgáljuk [12, 18]. Epidemiológiai vizsgálatok szoros összefüggést tártak fel a dohányzás mértéke és időtartama, illetve a rákkockázat alakulása között [19]. Az összes OC eset kétharmadában a két klasszikus rizikótényezőt, a dohányzást és az alkoholfogyasztást jelölik meg kiváltó okként [19-22]. Több szerző szerint a dohányzás és alkoholfogyasztás hatása nem additív, hanem összeszorzódik [23-25], tehát együttesen többszörös rizikót jelentenek mint külön-külön.

A közelmúltban azonban érdekes adatok láttak napvilágot a dohányzást illetően. A Görög Paradoxon [1] néven ismert jelenség lényege, hogy a görög férfi lakosság az európai viszonylatban igen magas dohányzási ráta ellenére meglepően alacsony OC incidenciát mutat.

#### *1.2.1.2. Alkoholfogyasztás*

Az alkoholfogyasztás régóta ismert rizikótényező a szájüregi rákok kialakulásában [25-27], különösen, ha dohányzással társul. A tömény italok krónikus irritáló hatással bírnak a szájüreg és garat nyálkahártyáján, amely gyulladásos folyamatok révén szabadgyök képződéshez és sejtproliferációhoz vezet. Mindezek a változások megnövelik a rák kialakulásának veszélyét [28]. A jelentős mértékű alkoholbevitel nem csak a szájüregben és a felső emésztő traktusban fokozza a rákkockázatot, hanem a vastagbélben, végbélben, májban, valamint az emlőben is [26]. Az etil-alkohol önmagában nem rákkeltő, de a metabolikus úton belőle keletkező acetaldehid közvetlenül kötődik a DNS-hez és transzkripciós faktorokhoz,

ezáltal mutagén és karcinogén hatással egyaránt rendelkezik [29]. Rossz szájhigiéné esetén az acetaldehid lokálisan is megjelenhet az etanol bakteriális oxidációjának termékeként [30].

#### *1.2.1.3. Táplálkozás*

A zsíros, magas cukortartalmú vagy erősen fűszeres ételek káros hatással bírnak a szájnyálkahártyára, míg az ún. Mediterrán Étrend (zöldség, gyümölcs, hal, olívaolaj nagyarányú bevitele) az OC kockázat javulását eredményezi [31-33]. Egy 12000 tumoros esetet vizsgáló olasz tanulmány szerint a jelentős (a populáció felső 1/3-a) zöldségfogyasztás 0,7-es relatív rizikót jelentett a szájüregi rákok kialakulása szempontjából, ugyanez az érték gyümölcsökre vonatkoztatva 0,6-nak, vörös húsokra 0,9-nek, halra a relatív kockázat 0,6-nak, teljes kiőrlésű gabona termékekre pedig 0,3-nak adódott [33].

#### *1.2.1.4. Szájhigiénia*

A fogágybetegség, a rossz szájhigiénia, a rendszeres fogászati felülvizsgálat elmaradása ismert rizikófaktorok a szájüregi rák kialakulásában [34]. Iráni kutatók összefüggést találtak a nyelvrák előfordulása és a rossz szájhigiéné között [35]. Rosenquist és munkatársai közleményében a rossz szájhigiénia a dohányzástól és alkoholfogyasztási szokásoktól független rizikótényező. Munkájukban az átlagos szintű szájhigiénia gyenge (OR 2,0; 95% CI 1,1–3,6) az elhanyagolt szájhigiénia erős rizikó faktora (OR 5,3; 95% CI 2,5–11,3) volt a szájüregi ráknak. Foghiány szempontjából a 20 feletti érték erős rizikó tényezőnek adódott (OR 3,4; 95% CI 1,4–8,5), az 5-nél több ellátatlan szuvas fog ugyancsak emelte a rizikót (OR 3,1; 95% CI 1,2–8,2). A rossz minőségű (sérült, hiányos stb.) fogpótlások is jelentős kockázati tényezőnek bizonyultak (OR 3,8; 95% CI 1,3–11,4). Ugyanakkor a rendszeres fogászati ellenőrzésen való részvétel egyértelműen csökkentette a rákkockázatot (OR 0,4; 95% CI 0,2–0,6) [36].

#### *1.2.1.5. Vírusok*

A humán papilloma vírus (HPV) és Epstien-Barr vírus (EBV) fertőzéseket több lokalizációban rákkeltő hatásúnak tartják [37, 38], felmerült a vírusok szerepe a méhnyakrákkal [39] illetve az orrgarat tumoraival kapcsolatban [38], egyes kutatók az emlőrákokkal is kapcsolatba hozzák a vírusfertőzéseket [40]. A HPV vírus bizonyos típusai nagyobb arányban mutathatók ki szájüregi rákos mintákból, azonban az ok-okozati összefüggés nem ennyire egyértelmű [41]. A legtöbb tanulmány 20% körülire teszi a szájüregi rákokban a HPV előfordulását, ami alapján a vírusfertőzés etiológiai tényezőként valószínűsíthető [38, 42]. Ugyan prognosztikai szempontból a vírus kimutathatósága nem

vezet egyértelmű eredményre [43], de a fiatalkori rákok előretörése és a fiatal populációban egyre szélesebb körű HPV fertőzöttség alapján a vakcináció, mint prevenciós lehetőség már felmerült [44].

#### *1.2.1.6. Immunhiány*

Mindenfajta immunrendszeri károsodás hozzájárul a rosszindulatú daganatok kialakulásához. HIV fertőzöttek körében gyakrabban és fiatalabb korban jelenik meg a szájüregi rák, mint az ép immunrendszerű populációban [45]. A Kaposi szarkóma szájüregi megjelenése szinte kizárólag HIV fertőzötteknél figyelhető meg [46]; szervátültetés utáni immunszupresszív kezelésen átesett betegek körében is emelkedett OC incidenciát találunk [47].

### 1.2.2. Új rizikótényezők

A fiatal szájüregi rákosok egy részénél semmilyen ismert rizikótényező fennállását nem tudták igazolni [17, 48]. Az ismert rizikótényezőktől mentes fiatalkori esetek számottevő megjelenése, különösen nők körében felveti, hogy az alkoholfogyasztás és a dohányzás mellett más faktorok is szerepet játszanak ebben a korcsoportban [15]. Ezen túlmenően a dohányzás és alkohol fogyasztás hatása a fiatal korcsoportokban túlságosan rövid tartamú a malignus transzformáció kialakulásához [49]. A 30 év alatti nyelvrákos betegeknél ugyanígy nem jött szóba az ismert rizikótényezőként számon tartott alacsony szájhigiéné sem [50].

Újabban felmerült, hogy szisztémás anyagcserezavarok (metabolikus szindróma és 2-es típusú cukorbetegség) szintén hozzájárulnak a szájüregi daganatok kialakulásához [51, 52]. Hangsúlyozni kell továbbá, hogy az exogén étkezési tényezők, a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás nemcsak lokális daganatkeltő hatást fejtenek ki a szájüregben, hanem szisztémás változásokat is indukálnak az anyagcsere és az endokrin rendszer befolyásolásával. A szájnyálkahártyában kialakuló gyulladás, atrófia, illetve túltengés fokozza a laphámsejtek sérülékenységét, és zavarokat okoz a regenerációban, független attól, hogy környezeti, szisztémás vagy mindkét típusú ártalom indukálta az elváltozásokat [53].

Manapság egyre több irodalmi adatunk van arra vonatkozóan, hogy a dohányzás és az alkoholfogyasztás inzulinrezisztenciát és a nemi hormonok szintjének egyensúlyzavarát váltja ki [54-56]. Ha nem vagyunk tisztában ezekkel az összefüggésekkel, a rizikófaktorok izolált vizsgálata félrevezető lehet.

#### *1.2.2.1. Inzulinrezisztencia*

*Reaven* 1988-ban ismertette epidemiológiai és kísérletes adatok elemzése alapján, hogy a perifériás szövetek inzulinrezisztenciája számos human betegség eredendő oka. Bevezette a metabolikus X-szindróma fogalmát, amely egy inzulinrezisztencián és hiperinzulinémián alapuló komplex anyagcserezavar, és jelentős rizikófaktora a szív- és érrendszeri betegségeknek [57].

Ez a felfedezés forradalmasította az akkor már több száz éve ismert betegségre, a diabetes mellitusra vonatkozó nézeteket. A diabetest és a korábban szövődménynek tartott kardiovaszkuláris kórképeket egységes okra, az inzulinrezisztenciára vezették vissza [58]. A metabolikus szindróma (szinonimák: inzulinrezisztencia szindróma, pre-diabetes) ma már jól körülhatárolt tünetcsoport [59]. Alapvető kritériumai közé tartozik a szénhidrát anyagcsere zavara, a diszlipidémia, a hipertónia és az elhízás [60]. Ezen tényezők egyenként is súlyos kardiovaszkuláris betegségek rizikó faktorai, együttes előfordulásuk azonban halmozott kockázatot jelent.

Az ezredforduló körül további összefüggéseket fedeztek fel az inzulin-stimulálta glukóz felvétel zavara és az immunrendszer defektusai között [61, 62]. Széleskörű klinikai vizsgálatok során kiderült, hogy az inzulinrezisztencia a különböző szervek malignus daganatainak incidenciáját és progresszióját is fokozza [63]. Az inzulinrezisztencia és a malignus tumorok kapcsolatát legkorábban az emlő- és a vastagbél-karcinómákra vonatkozóan ismertették [64-66]. Azóta számos tanulmány született arról, hogy az inzulinrezisztenciát követő reaktív hiperinzulinémia és a hasnyálmirigy b-sejtek kimerülésével jelentkező klinikailag észlelt 2-es típusú diabetes különféle tumorok kialakulásának jelentős kockázati tényezője [67-69].

#### *1.2.2.2. Hormonális zavarok*

Manapság az uralkodó nézet szerint a női nemi hormonok kapcsolatot mutatnak az ovárium-, az emlő- és az endometriumrák kockázatával [70, 71]. A hormonpótló terápia (hormone replacement therapy; HRT) a fejlett gazdaságú nyugati országokban igen elterjedt posztmenopauzális nők körében. A HRT-t a jelenlegi álláspont szerint a fokozott rákmorbiditás oki tényezőjének tekintik [71, 72].

Ennek ellenére a HRT alatt álló posztmenopauzális nők klinikai vizsgálata váratlan és meglehetősen ellentmondásos eredményeket mutatott a hormon és a malignus tumorok

kapcsolatára vonatkozóan [73]. A hormonkezelés jótékony, rákmegelőző hatásáról számoltak be száj-, nyelőcső-, gyomor-, vastagbél-, méhnyak-, tüdő- és májrákokra vonatkozóan [74-78]. Hasonlóképpen felmerült a hormonkezelés jótékony hatása az úgynevezett hormonfüggő daganatokra vonatkozóan is [73, 79].

Dohányos posztmenopauzális nőbetegek körében azt találták, hogy a HRT védőhatást fejtett ki a dohányzással összefüggő rákok ellen, így például az OC ellen is [76]. A szerzők feltételezték, hogy a HRT késlelteti a dohányzással összefüggő rákok kialakulását azáltal, hogy átmenetileg megőrzi a fedőhám vastagságát és integritását a felső légutakban, továbbá a szájban.

Újabban felmerült olyan elképzelés, hogy nem az ösztrogén, hanem annak hiánya provokálhatja a malignus transzformációt [80]. Ez az új elmélet megmagyarázza a női nemi hormonok és a malignus tumorok összefüggésének számos ellentmondását, és igazolja az ösztrogén szerepét a nők hosszabb élettartamában [81].

Számos irodalmi adat támasztja alá, hogy egészséges nők reproduktív periódusában a fiziológiás ösztrogénszint jelentős védelmet nyújt a kardiovaszkuláris betegségek ellen és csökkenti az összesített mortalitást is [82, 83]. Az ösztrogén hormonszint hirtelen csökkenése, akár természetes, akár művi menopauzát követően, génregulációs zavarokat okozhat [81]. Mivel a rák iniciációtól kezdve a tumor klinikai diagnózisa éveket vesz igénybe, minél hosszabb a posztmenopauzális ösztrogénhiányos periódus, annál nagyobb a valószínűsége a rák klinikai megjelenésének.

## *1.3. A szájüregi rák patológiája*

### 1.3.1. Genetikai háttér

A rákot hosszú ideig kizárólag genetikai rendellenességnek tartották. Minden sejt rendelkezik olyan strukturális génekkel, amelyek bizonyos transzformáló tényezők hatására felszabadulnak a növekedés normális gátlása alól. Ez a sejt érési vonalának bármely szakaszában előfordulhat. Ilyen tényezők lehetnek a spontán mutációk, irradiáció, kémiai anyagok, onkogén vírusok, örökletes tényezők.

A daganatok kialakulását ma többlépcsős folyamatnak tartják [84]. Az első lépcső, amikor a rákkeltő ágens kontaktusba kerül a DNS-molekulával (iniciáció), és létrejön az első mutáció. Örökletes daganatok esetén az egyén már hordozza ezt az első mutációt. A második

szakasz (promóció) hosszú folyamat, amelynek során a szervezet javító mechanizmusai igyekeznek kiküszöbölni a hibás genetikai kóddal rendelkező sejteket (repair, apoptózis), illetve a rákkeltő és egyéb, rákot elősegítő gyulladásos folyamatok segítik az újabb mutációk kialakulását és a tumoros szövet kifejlődését. A harmadik szakaszban (progresszió) nyílik lehetőség a daganat klinikai felismerésére, amikor a daganat már kimutatható, és esetleg a mérete vagy agresszivitása miatt tüneteket okoz, és a beteg az orvoshoz fordul. Ez a szakasz olyan mértékű progressziót jelezhet, ahol már gyakran jelennek meg az áttétek [85].

Korábban feltételezték, hogy a tumor képződés onkogének és szupresszorgének halmozott dinamikus mutációinak során létrejött klónok útján történik, melyek fokozott növekedési és túlélési képességük révén kiszorítják az ép sejteket (klonális elmélet). Újabban leginkább elfogadott a „karcinómaőssejt-hipotézis”. A karcinómaőssejtek kutatása során azt találták, hogy egy daganatban a ráksejteknek csak kis frakciója képes arra, hogy a daganatot immunszuprimált egerekbe átültetve továbbterjessze (cancer stem cells/CSC). Ezeket a sejteket nevezik „daganatos őssejteknek” (CSC-modell), és az éretlen sejttípusokra jellemző felszíni markerek expressziójának alapján szelektálhatók. A CSC-modell a klasszikus genetikus modell kiszélesítése, nem ellentéte [86].

A fej-nyak régió rákos daganati (head and neck cancer, HNC) esetében négy nagy molekuláris csoport állítható fel, amelyeknek klinikai és patológiai relevanciája is van (2. táblázat) [87]. A humán papilloma vírus (HPV) jelenléte alapján megkülönböztetünk HPV+ és HPV- csoportokat. A HPV+ csoportot kevés genetikai mutáció jellemzi, onkogén mutációk elvétve találhatók, a szupresszorgének jellemzően vad típusúak (intakt 9. kromoszóma). Ebben a csoportban az EGFR expresszió is mentes a génhibáktól.

A HPV- csoportok molekuláris szempontból jóval heterogénebbek. Megkülönböztetünk közöttük p53 tumor szupresszorgén mutációval rendelkező, vagy attól mentes típusokat, utóbbin belül létezik ARF/INK4A/INK4B deléciót mutató, illetve vad alcsoport. Az EGFR génhibák tekintetében a mutált p53-mal rendelkező csoportra jellemző az amplifikáció vagy magas poliszómia, továbbá a cyclinD1 fokozott expresszió. A másik két alcsoportban is gyakori a megemelkedett EGFR kópiaszám [88]. A HPV jelenléte kedvező, a magas EGFR expresszió kedvezőtlen prognosztikai jel.

2. táblázat. A fej-nyak rákok molekuláris klasszifikációja [87]

| Genetikai marker | HNC1 | HNC2 | HNC3 | HNC4 |
|---|---|---|---|---|
| HPV | + | - | - | - |
| p53 mutáció | - | + | - | - |
| 9. kromoszóma deléció (ARF/INK4A/B) | - | + | + | - |
| EGFR | (+) | +++ | ++ | ++ |

### 1.3.2. A tumoranyagcsere jellegzetességei

A sejtproliferáció tápanyag- és energiaigényes folyamat, és bioszintetikus aktivitása a sejtciklus valamennyi szakaszában igen intenzív. A gyorsan proliferáló sejtek anyagcseréje ezért alapvetően eltér a normál sejtekétől [89]. Az invazív daganatsejteknek közös sajátossága az anaerob glikolízis. A cukor az emlős szervezet sejtjeibe a glükóztranszporterek segítségével aktív folyamat következtében áramlik be, és piruvát formájában metabolizálódik. Oxigén jelenlétében a piruvát közvetlenül a mitokondriumokba kerül, ahol $H_2O$-ra és $CO_2$-re oxidálódik. Oxigén hiányában a piruvát tejsavvá redukálódik, amely kiürül a sejtből. A glikolízis gátlását oxigén hatására Pasteur-effektusnak nevezzük. Egészséges emlős sejtekben aerob metabolizmus folyik, kivéve az ischémia és a hipoxia állapotát. A daganatsejtek oxigén jelenlétében is a felvett cukor sokkal nagyobb hányadát metabolizálják tejsavvá (Warburg-effektus). Ez vezetett 1924-ben a Warburg-hipotézishez, amely szerint a daganatot a kóros mitokondriális anyagcsere okozza [90]. Az anaerob glikolízis során savas mikrokörnyezet jön létre, ami károsítja a környező sejteket, elősegíti a daganat növekedését és inváziót [91]. A felgyorsult daganatos metabolizmus fokozott energiaigénnyel és ATP-termeléssel jár. Ehhez a cukorfelvevő képesség fokozódása szükséges. A glükóztranszportek, elsősorban a GLUT-1 szintje számos tumorban megnövekedett. A glikolízisben részt vevő enzimek fokozott aktivitásúak a karcinóma sejtekben. A tumor sejtekben a cukorfelvétel/felhalmozás fokozott, és ez előrevetíti a terápiarezisztenciát, a kiterjedt metasztázis képződést és rövidebb túlélési időt.

A rosszindulatú daganatokban gyakran hipoxiás, csökkent oxigén tartalmú területek vannak (az oxigén tenzió < 7 Hgmm) [92]. A preklinikai valamint klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hipoxia fokozza a tumorok progresszióját, agresszivitását [93]. Az onkoterápia szempontjából rendkívül fontos megállapítás hogy ha egy daganatban az oxigén parciális nyomása kevesebb mint 2,5 Hgmm, a sugárérzékenység lecsökken (intrinsik radiorezisztencia). Hipoxiás tumorokban számos kemoterápiás gyógyszer is hatástalan (kemorezisztencia) [94]. A ma már nemzetközi kooperációban is végzett vizsgálatok egyértelműen igazolják az oxigén bevitel jótékony terápiás, radio- és kemoszenzitizáló hatását. Az általánosan alkalmazott eritropoetin kezelés is bizonyítja az oxigenizáció jelentőségét a tumor terápiában [95].

A gyorsan proliferáló tumorsejtek fokozott oxigénigénye a daganatban érképződést (angiogenezist) vált ki. A legfontosabb angiogenezis stimulátor a vascularis endothelialis növekedési faktort (VEGF), amelynek génjének átíródását a hipoxia indukált faktor 1 (HIF-1)

aktiválja. Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kap a daganatok oxigén-hiányának jelentősége, mert új terápiás lehetőségek merültek fel ezen a területen. A daganatos progresszió folyamán a HIF-1 által szabályozott mechanizmusok károsodása, fokozott aktivitása észlelhető, ideális célterápiás eszközt kínálva [96]. A HIF-1 a vérellátásban szerepet játszó fehérjék és receptorok szabályozásán túlmenően közrejátszik a glukóz transzporterek (GLUT) génjének, valamint a glikolítikus enzimek génjének aktiválása során is. A glukóz lebontó kapacitást fokozva, a HIF-1 olyan prekurzorok termelődését segíti, amelyek a sejt növekedéshez szükségesek és biztosítják az ATP termelést oxigén hiányában is [97]. A HIF-1 tehát az adaptációs–alkalmazkodási lehetőségeket indukálja, részben a VEGF közvetített véredényproliferáció segítségével, valamint az aerob–anaerob anyagcsere átkapcsolás szabályozásával, amely a sejtek energia igényét hipoxiás körülmények között biztosítja [94].

### 1.3.3. Daganatelőző állapotok a szájüregben

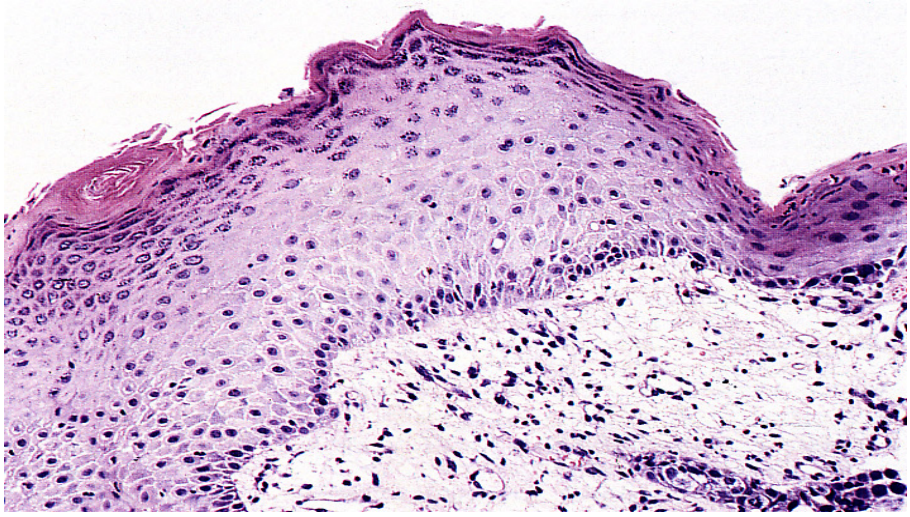
Daganatelőző vagy premalignus állapotnak olyan elváltozásokat nevezünk, amelyekből statisztikailag nagyobb valószínűséggel indulnak ki rosszindulatú tumorok, mint az ép szövetekből. A szájüregben nagy jelentősége van a prekancerózus állapotoknak, mert sok esetben megelőzik az invazív rák kialakulását, és ebben a stádiumban a betegség általában hatékonyan gyógyítható. Fontos azonban megjegyezni, hogy nem minden daganatelőző állapot fajul invazív rákká, illetve nem minden tumor megjelenését előzi meg prekancerózis. Obligát daganatelőző állapotoknak nevezzük azokat, ahol rosszindulatú elfajulással bizonyos idő után mindenképpen számolni kell, míg a fakultatív daganatelőző állapotok esetén rákos átalakulás hosszú idő után sem mindig jelentkezik [10].

#### *1.3.3.1 Leukoplakia*

A szájnyálkahártya leggyakoribb daganatelőző állapota a leukoplakia, amely klinikailag a nyálkahártya fehér, lapos vagy kiemelkedő elváltozását jelenti. Fontos tulajdonsága, hogy más fehér léziókkal ellentétben (pl. Candidiasis) a leukoplakiát letörölni, lehántani nem lehet. A malignus transzformáció esélye 5% körüli. Kiváltó okai a laphámrák korábbiakban tárgyalt kockázati tényezői. Előfordulása leggyakoribb a bucca belső felszínén, illetve más, krónikus traumának kitett területeken. Megjelenése alapján elkülönítünk homogén és nem homogén típust. Előbbi lapos, egyenletes felszínű, fájdalmatlan fehér plakk, ez adja az esetek többségét (1. ábra). A nem homogén típusba tartozik a szemölcsszerű megjelenésű verrukózus forma, a göbös, tumorszerű tapintatú noduláris forma és a kifekélyesedésre hajlamos erythroleukoplakia. Minden esetben szövettani mintavétel szükséges, mert a klinikai kép nem áll arányban a malignus transzformáció fokával (2. ábra).

DOI:10.14753/SE.2013.1854

**1. ábra. Sublingualis homogén leukoplakia klinikai képe. A nyelv alatt nem ledörzsölhető, fájdalmatlan fehér folt található. Suba Zsuzsanna anyagából [98].**



**2. ábra. Leukoplakia szövettani képe, HE festés, 20X. Hiperkeratózis, akantózis, és a granulárissejtes réteg hiperpláziája látható. Suba Zsuzsanna anyagából [98].**

#### *1.3.3.2. Erythroplakia*

Szintén klinikai fogalom, a szájnyálkahártya vörös foltozottságát jelenti. Rendszerint puha, bársonyos tapintatú, de indurált, tömött formák is előfordulnak. Jóval ritkább elváltozás, mint a leukoplakia, de a malignizáció veszélye nagy, 50% körüli. Minden esetben teljes sebészi eltávolítás és alapos szövettani vizsgálat indokolt.

#### *1.3.3.3. Lichen ruber planus*

Ismeretlen etiológiájú, hiperkeratotikus papulákkal járó bőr- és nyálkahártya elváltozás. Gyűrű alakú, vagy hálózatos megjelenési formája leggyakrabban a buccán látható. Ritkában plakk szerű, errózív vagy bullózus. Bőrgyógyászati betegségnek tartják, a malignus transzformáció esélye a szájüregi formáknál csekély.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

#### *1.3.3.4. Lupus erythematodes discoides*

Autoimmun bőrbetegség, melynek szájüregi tünetei a buccán megjelenő, elszarusodó szegélyű, fehér plakkok. Az esetek 1-2% ában kell számolni rosszindulatú elfajulással.

#### *1.3.3.5. Submucosus fibrosis*

A szájnyálkahártya ismeretlen eredetű, diffúz, kötőszövetes megvastagodása. Indiában gyakoribb forma, összefüggésben állhat a bételdió rágással. A tömött, hegesedő nyálkahártya merevvé válik, ezzel nyelési, szájnyitási nehézségeket okoz. Kialakulását égő érzés kíséri. Hasonló elváltozás jöhet létre kémiai és termikus ártalmak, illetve sugárterápia mellékhatásaként. Rendkívül ritka. Jelentőségét az adja, hogy esetek 20-30%-ban malignus transzformáció alakul ki.

#### *1.3.3.6. Cheilitis solaris*

Napnak kitett területen, rendszerint az alsó ajkon megjelenő krónikus, szürke vagy pigmentált elváltozás, amely berepedésre, vérzésre hajlamos (3. ábra). Kifekélyesedő és tömött formáinak sebészi eltávolítása indokolt, enyhébb esetekben a kiváltó ok (UV fény) kerülése és lokális A- illetve B vitamin terápia kuratív hatású. A szabadban végzett mezőgazdasági munkák visszaszorulásával előfordulása egyre ritkább, veszélyeztetett populációban megelőzésként magas faktorú fényvédő krém használata ajánlható.

**3. ábra. Cheilitis sorlaris klinikai képe. Az alsó ajak jobb szélén kifekélyesedő, tömött tapintatú, fájdalmatlan elváltozás látható. Suba Zsuzsanna anyagából [98].**

#### *1.3.3.7. Cheilitis glandularis*

Az alsó ajak kis nyálmirigyeinek krónikus gyulladása, amely az esetek 20-30% rosszindulatú folyamattá alakulhat. Ritka elváltozás; sebészi eltávolítása és körültekintő szövettani vizsgálata indokolt [98].

DOI:10.14753/SE.2013.1854

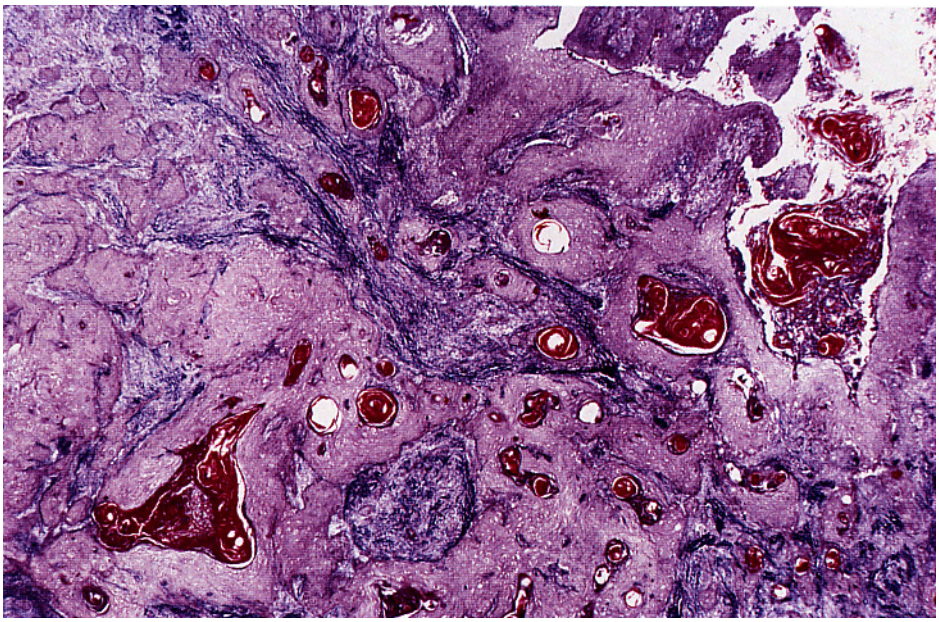
### 1.3.4. A szájüregi rosszindulatú daganatok szövettana

Szövettani szempontból a szájüregben is megkülönböztetünk hám eredetű (epithelialis) tumorokat, kötő- és támasztószövet eredetű (mesenchymalis) tumorokat, valamint áttéti daganatokat.

#### *1.3.4.1. Epithelialis eredetű tumorok*

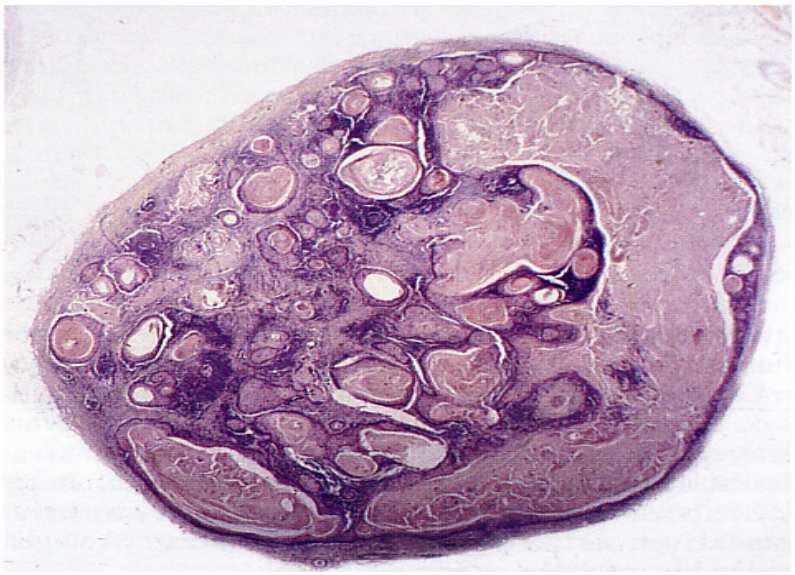
Messze legnagyobb jelentőségű a szájüregi laphámrák (carcinoma epithelialis), ez teszi ki az összes rosszindulatú, daganat 75%-át. A prognózis sokszor összefügg a szövettani érettségi fokkal. A legelterjedtebb és legrégebbi beosztás a Broders-féle szövettani pontszám, amely 1-től 4-ig terjedő skálán osztályozza a tumorokat differenciáltsági szint szerint [99]. A differenciált laphámrákban (Grade 1) a fedőhámhoz hasonló sejtfészkek láthatók, centrálisan gyakran megjelenik a kóros elszarusodás, a szarugyöngyképződés (4. ábra).

A tumorsejtek nagyok, sejtmagjuk alakja változatos (polymorphizmus), jellemző az erőteljes festődés (hyperchromasia) és gyakori sejtosztódás (mitosis). A tumor határzónája többnyire egyenetlen, a környező szöveteket infiltrálja (invazivitás). A daganattípust limfogén áttétképzés jellemzi, ami a prognózist rontja. Igen gyakori a regionális nyirokcsomók érintettsége (5. ábra).



**4. ábra. Elszarusodó laphámrák; Azan-festés, 10X. A tumoros hámsejtfészkek centrumában lemezes szerkezetű szarugyöngyök láthatók. Suba Zsuzsanna anyagából [98].**

DOI:10.14753/SE.2013.1854



**5. ábra. Nyaki nyirokcsomó karcinóma áttéttel; HE 10X. A nyirokcsomóban elszarusodást mutató sejtfészkek szorítják ki a nyirokszövetet. Suba Zsuzsanna anyagából [98].**

A kevésbé differenciált (Grade 2) formák esetén az elszarusodás mértéke csökken, a mitosis ráta emelkedik, a sejtek formai jellegzetességei eltűnnek (fokozódó atypia). A legkevésbé differenciált (Grade 3) esetekben gyakran csak immunhisztokémiai módszerekkel, keratin filamentumok kimutatásával igazolható a hám eredet. Minél kevésbé differenciált a tumor, annál gyorsabban növekszik és annál hamarabb ad áttéteket, ezért a kórjóslat ilyenkor a legkedvezőtlenebb [98].

Újabban számos kísérlet történt a Broders-index mellett más, a prognózissal jobb korrelációban lévő pontozás kidolgozására, de ezeknek a széleskörű elterjedése még várat magára [100].

### *1.3.4.2. Mesenchymalis tumorok*

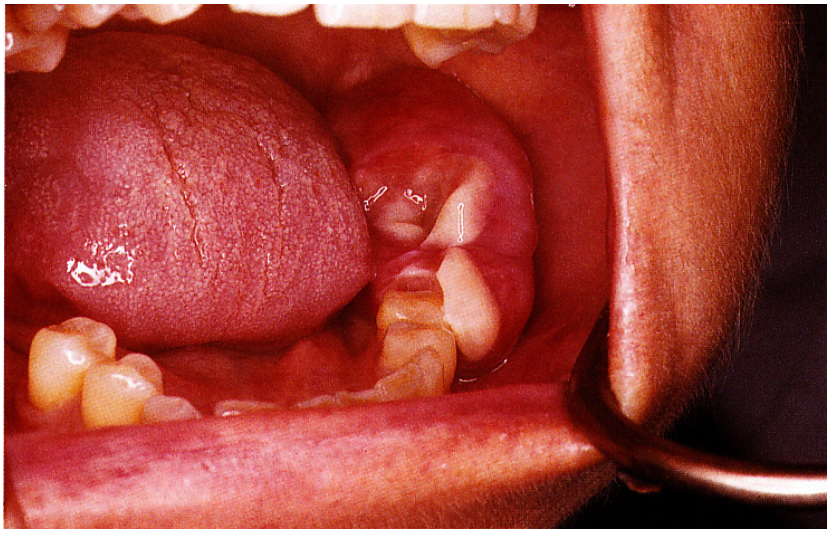
A szarkómák általában fiatalabb korban jelennek meg, mint a karcinómák, növekedésük gyorsabb, áttétképzésük jellemzően hematogén, így távoli metasztázisok jelentkezhetnek. Kórjóslatuk függ a daganat differenciáltsági fokától, de többnyire kedvezőtlen.

### *1.3.4.3. Áttéti daganatok*

A szájüreg áttéti daganatai nem túl gyakoriak. Érinthetik a lágyrészeket, elsősorban a jó érellátású gingivát, vagy az állcsontokat. Utóbbi esetben jellemző a mandibula érintettsége. Szövettanilag a primer tumor jellegzetességeit mutathatják, de rosszul differenciált esetekben a diagnózis nehéz. Prognózisuk a kiindulási tumor stádiumától függ. Legjellemzőbbek az

DOI:10.14753/SE.2013.1854

állcsontok csontdestrukcióval járó (osteolyticus) áttétei, ilyen megjelenésűek a vese-, a pajzsmirigy- és vastagbél-karcinómák metasztázisai. Csontpusztulást okoznak a malignus lymphomák és a myeloma multiplex állcsontokban megjelenő léziói is. Egyes karcinómák, mint az emlő, a tüdő és a prostata rákjai csontképző áttétképzésre hajlamosak. Ilyen esetben gyorsan progrediáló csontduzzanat látható, amelyet gyakran az érintett fogak fájdalmatlan lazulása kísér (6. ábra) [98].



**6. ábra. Prosztatarák áttéte a moláris régióban. A gingiva fájdalmatlan duzzanatát a fogak mozgathatósága kíséri. Suba Zsuzsanna anyagából [98].**

### 1.3.5. A szájüregi rákok lokalizációja

Diagnosztikus és terápiás szempontból egyaránt nagy jelentősége van a szájüregi laphámrák kiindulási helyének, ezért érdemes áttekinteni a legjellemzőbb lokalizációkat [98].

#### *1.3.5.1. Alsó ajakrák*

Lényegesen gyakoribb, mint a felső ajak rákja, de annál jobb prognózisú. Hátterében környezeti ártalmak, UV sugárzás, klasszikus rizikótényezők közül a dohányzás (pipázás) és rossz szájhigiéné említendő. Rendszerint idős korban jelentkezik (7. ábra). Jellemző megjelenési formái a kifekélyesedő (ulceratív) és a kifelé burjánzó (exophyticus) rák. Növekedése meglehetősen lassú, felismerése a jól látható lokalizációban korán lehetséges, ezért adekvát terápia mellett a gyógyulás 90% körüli.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

**7. ábra. Kifekélyesedő formájú alsó ajakrák klinikai képe. Dr. Németh Zsolt anyagából**

### *1.3.5.2. Felső ajakrák*

Gyorsan ad áttétet, és lokálisan jelentős invazivitás jellemzi. Megkülönbözteti az alsó ajak elváltozásától, hogy itt a kórokok között nem az UV sugárzást, hanem elsősorban dohányzást, különösen a füstszűrő nélküli cigarettát tartják jelentősnek. Jellemzően az idős férfiak betegsége, prognózisa kedvezőtlen (8. ábra).

**8. ábra. Idős férfi felső ajakrákjának klinikai képe. Dr. Németh Zsolt anyagából.**

### *1.3.5.3. Nyelvrák*

A leggyakoribb szájüregi rák. Általában a nyelv szélén, vagy a hátsó harmadában jelenik meg, a nyelvcsúcson rendkívül ritka. Fájdalom nem jellemzi, ez korai a diagnózist megnehezíti. Növekedése szerint létezik befelé forduló, felhányt szélű, kifekélyesedő

(endophyticus), vagy elszarusodva burjánzó (exophyticus) formája. Gyors áttétképzés jellemzi a regionális nyirokcsomókba. Minél hátrább helyezkedik el, annál előbb ad áttétet, és annál nehezebb időben felismerni, ezért a kórjóslat a nyelvgyök tumorainál a legkevésbé kedvező (9. ábra).

**9. ábra. A nyelvgyök burjánzó rosszindulatú tumora. Dr. Németh Zsolt anyagából.**

### *1.3.5.4. Szájfenékrák*

Szintén gyakori megjelenési hely, a nyelvrák után leggyakoribb szájüregi rák. Jellemző megjelenési formája az elülső régió tömött, fájdalmatlan, kifekélyesedő duzzanata. Limfogén áttétképzés és gyors lokális terjedés jellemzi. A klasszikus rizikótényezők közül a dohányzás és nagymértékű alkoholfogyasztás rendszerint megtalálhatók a beteg anamnézisében. Kórjóslata kedvezőtlen, de a nyelvráknál jobb.

### *1.3.5.5. Pofarák (carcinoma buccae)*

Hátterében a lokális traumáknak nagy jelentősége van. Indiában a bételdió rágás miatt a leggyakoribb rák, Európában ritkább forma. Megjelenése lehet kifekélyesedő (ulceratív), burjánzó (exophyticus) vagy szemölcsszerű (verrucosus). Prognózisa a nyelvrákhoz hasonlóan a lokalizációtól függ: minél hátrább található, annál korábban ad áttétet a regionális nyirokcsomókba és annál nehezebb a terápia.

### *1.3.5.6. Ínyrák*

Jellemzően a feszes ínyen jelentkezik, gyors lokális terjedésű daganat. Korai megjelenési formái nem jellegzetesek, gyulladásos folyamatokkal könnyen összetéveszthetők,

ezért a diagnózis nem mindig egyszerű. Az íny ismerten hormondependens szövet, ezért kialakulásának hátterében a klasszikus rizikótényezőkön kívül a hormonális hatásoknak is nagy szerepe van. Prognózisa korai felismerés esetén kedvezőbb.

## *1.4. A szájüregi laphámrák terápiás lehetőségei*

A rosszindulatú daganatok többségénél csak a korai stádiumban kezdett terápia lehet kuratív hatású. A szájüregi rákok invazív viselkedése és áttétképző hajlama miatt az időben kezdett kezelés kulcsfontosságú. A terápia lehetőségeit a beteg általános állapota és a tumor stádiuma nagy mértékben meghatározza, utóbbit a Nemzetközi Rákellenőrző Szövetség (Union for International Cancer Control) által kidolgozott, rendszeresen frissített TNM rendszer szerint kell felállítani, jelenleg a 7. kiadás van érvényben (3. táblázat) [101]. A betegek kezelésekor a sebészi kezelés, a kombinált kemoterápia, a biológiai terápia, a radioterápia és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóba jön.

### 1.4.1. Szájüregi rákok TNM besorolása (UICC 7. kiadás alapján)

**T**umor méret:

T1 - 2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor

T2 - A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.

T3 - A tumor nagyobb, mint 4 cm – ráterjedhet az orr- vagy algarat nyálkahártyájára, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).

T4 - A tumor ráterjed a nyak lágyszöveteire és a paravertebrális fasciára/izmokra.

**N**yirokcsomó érintettség:

NX - Regionális nyirokcsomó nem igazolható.

N0 - Nincs regionális nyirokcsomóáttét.

N1 - Áttét szoliter ipsilateralis nyirokcsomóban, 3 cm-es vagy annál kisebb maximális átmérővel.

N2 - Szoliter, 3 cm-nél nagyobb, de 6 cm-nél nem nagyobb ipsilateralis nyirokcsomóáttét: vagy többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, melyek közül egyik sem nagyobb, mint 6 cm: vagy kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.

N2a - Szoliter, ipsilateralis nyirokcsomóáttét, átmérője több, mint 3 cm és kevesebb, mint 6 cm.

N2b - Többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.

N2c - Kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyikük átmérője sem haladja meg a 6 cm-t.

N3 - Nyirokcsomóáttét 6 cm-t meghaladó átmérővel.

Megjegyzés. A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomók ipsilateralisnak tekintendők.

**M**etasztázis:

MX - Távoli áttét nem igazolható.

M0 - Távoli áttét nincs.

M1 - Távoli áttét(ek).

3. táblázat. Szájüregi rákok TNM besorolása (UICC 7. kiadás alapján) [101]

| **Besorolás** | **T**umor | **N**yirokcsomó | **M**etasztázis |
|---|---|---|---|
| Stádium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stádium I | T1 | N0 | M0 |
| Stádium II | T2 | N0 | M0 |
| Stádium III | T1,T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0, N1 | M0 |
| Stádium IV A | T1, T2, T3 | N2 | M0 |
| | T4a | N0, N1, N2 | M0 |
| Stádium IV B | bármely T | N3 | M0 |
| | T4b | bármely N | M0 |
| Stádium IV C | bármely T | bármely N | M1 |

### 1.4.2. pTNM: patológiai TNM besorolás

A pT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak. pN0 - A szelektív nyaki blokk-dissectio útján nyert szövetmintából lehetőség szerint 6 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. A radikális vagy módosított nyaki blokk-dissectio anyagából legalább 10 nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. Amennyiben a vizsgált nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, de a megkívánt nyirokcsomószám nem áll

rendelkezésre, a besorolás pN0, Amennyiben a méret a pN-klasszifikáció egyik kritériuma, úgy a méret az áttétre, nem a teljes nyirokcsomóra értendő [101].

### 1.4.3. Sebészi terápia

#### *1.4.3.1. Műtéti indikáció*

Amennyiben a beteg általános állapota és aneszteziológiai szempontok az operációt megengedik, azon tumorok alkalmasak sebészi kezelésre, ahol a létfontosságú struktúrák megőrzése vagy helyreállítása mellett lehetőség van a tumornak és áttéteinek radikális eltávolítására. Műtét indikált a kemoterápiás vagy sugárkezelést követően visszamaradó reziduális tumor vagy később jelentkező recidív tumor eltávolítására is. A műtét végrehajtásának további feltételei a kiterjedés pontos feltérképezése, a szájgaratrák terjedési törvényszerűségeinek ismerete, a megfelelő patológiai háttér, a fagyasztott metszet készítésének lehetősége (ép szél meghatározására) és kellő gyakorlattal rendelkező fej-nyak sebészeti osztály [102].

#### *1.4.3.2. In toto kimetszés*

A sebészi kezelés kisebb (T1, T2) daganatok esetén a tumor teljes eltávolításából áll. Ha felmerül a gyanú, hogy a daganat a környéki nyirokcsomókra is ráterjedt, azok eltávolítására is sor kerül. Lehetőség van endoralis lézer műtét végzésére, amely válogatott elhelyezkedésű, kicsi tumorok esetén lehetséges megoldás.

#### *1.4.3.3. Kiterjesztett műtétek*

Radikális műtéteknél a tumor kiterjedés indokolhatja a nyelvgyök, az uvula, esetenként a lágy szájpad, illetve a hátsó garatfal rezekcióját. Sor kerülhet az oldalsó garatfal rezekciójára, kiegészítve mandibula rezekcióval. Az ilyen kiterjedésű műtéteknél alkalmazhatóak a lebenyrekonstrukciók. Az ellátó érre nyelezetten preparált és megfelelő helyre forgatott úgy nevezett myocutan, vagy teljesen átültetett szabadlebenyek használata lehetővé teszi, hogy az ép területről pótolják a keletkezett jelentős szövethiányt. Esetenként a lágyrész mellett csont, vagy az azt kiegészítő fémlemez-implantátum is szóba jöhet a funkció és esztétika lehetőség szerinti helyreállítására.

#### *1.4.3.4. Nyaki blokkdisszekció*

A nyaki áttétek és nyirokcsomók teljes eltávolítására a következő műtéti megoldások kerülnek szóba [103]:

- Radikális nyaki blokkdisszekció: a mandibula alsó szélétől a claviculáig, a m. trapezius első szélétől a m. sternohyoideus laterális széléig, fent az ellenoldali m. digastricus mellső hasáig valamennyi nyirokrégió eltávolítása a mély nyaki fascia fölött. Eltávolításra kerül a m. sternocleidomastoideus, a v. jugularis interna, és a n. accessorius is.

- Módosított radikális nyaki blokkdisszekció: valamennyi nyaki nyirokrégió eltávolításra kerül, egy vagy több, nem limfoid struktúra megkímélésével (m. sternocleidomastoideus, a v. jugularis interna, n. accessorius).

- Szelektív nyaki blokkdisszekció: a primer tumortól függően leginkább veszélyeztetett nyaki nyirokrégiók eltávolítása, egy vagy több nyirokrégió megkímélése mellett.

- Kiterjesztett nyaki blokkdisszekció: ha a fenti régiókon kívül más nyirokrégiók vagy nem limfoid struktúrák (pl. a carotis, n. vagus) is eltávolításra kerülnek.

### 1.4.4. Kemoterápia

#### *1.4.4.1. Indukciós kemoterápia*

Amennyiben a primer műtéti megoldás a tumor mérete vagy lokalizációja miatt nem lehetséges, a tumor méretének csökkentésére alkalmazhatók kombinált kezelések. A legelterjedtebb megoldás az indukciós kemoterápia, ahol az első kezelési ciklus eredménye alapján választható további sebészi vagy sugárterápia. A ciszplatin – 5-fluorouracil indukciós kemoterápia metaanalízis alapján szignifikánsan hatékonyabb, mint a korábban alkalmazott egyéb kemoterápiák [104].

Randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján a docetaxellel kibővített ciszplatin – 5-fluorouracil (TPF) indukciós kemoterápia szignifikánsan növeli a betegek túlélését, a mortalitást 30%-kal csökkenti [105].

Az indukciós kemoterápiás ciklusok számát illetően egyelőre nincs standard ajánlás. Indukciós kemoterápiát a 2. ciklus után csak akkor szabad tovább folytatni, ha legalább parciális remisszió jött létre az első két kezelés hatására [105].

Az indukciós kemoterápiát radio- vagy radiokemoterápia követi irrezekábilis tumorok esetén, és minden olyan rezekábilis tumor esetén, ahol a terápiás válasz legalább parciális remisszió volt. Indukciós kemoterápiát követően rezekábilis tumorok műtéti eltávolítását csak akkor szabad indikálni, ha a terápiás válasz nem érte el a parciális remisszió szintjét, vagy a tumor progrediált [102].

#### *1.4.4.2. Kemoterápia*

A metasztatikus illetve távoli áttétes betegek kezelésekor cél a progressziómentes és a teljes túlélés meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése. A kemoterápia monoterápiaként és kombinációs formákban egyaránt alkalmazható. A válaszadási arány monoterápia esetén 15-35%, kombinált kezelésnél 30-40%. Kombinált vagy monoterápiaként alkalmazott kemoterápia során minden 2. ciklus után képalkotó vizsgálat szükséges a progresszió kizárására [106]. Progresszió esetén a terápia megszűntetése, lehetőség szerint más terápia választása, vagy optimális tüneti kezelés szükséges. Kemoradioterápiát követően az utolsó kezelés után 10-12 héttel végzendő képalkotó kontroll a további terápia meghatározása céljából [102].

### 1.4.5. Sugárkezelés

A szájüregi tumorok egy része jól reagál sugárkezelésre, ezért a terápia tervezése során ennek a megoldásnak nagy jelentősége van. A besugárzás posztoperatíve alkalmazható a sebészi terápia kiegészítésére, kemoterápiával kombinálva, vagy anélkül [107]. Bizonyos esetekben a sugárkezelés kiegészítő terápiák nélkül is célra vezető lehet [108]. A radioterápia lehetővé teszi funkciómegőrzést olyan területeken, ahol a kiterjesztett műtéti megoldás rosszabb életminőséghez vezetne (10. ábra).

**10. ábra. Monoterápiában alkalmazott besugárzás után gyógyult lingualis karcinóma. A páciens nem egyezett bele a radikális műtétbe, radioterápia után teljes mértékű a funkciómegőrzés (saját kép).**

### 1.4.6. Radiokemoterápia

Előrehaladott tumorok esetén a radioterápiával szimultán végzett kemoterápia jelenti a standard kezelést. A radiokemoterápia szignifikánsan csökkenti a lokális recidívák gyakoriságát, növeli a betegek teljes túlélését. A radiokemoterápiát nem csak műtét után adjuváns kezelésként, hanem indukciós kemoterápiát követően, illetve palliatív ellátásként is lehet alkalmazni [106].

A posztoperatív radiokemoterápia több nagy klinikai vizsgálat alapján hatékonyabb, mint a műtét utáni sugárterápia önmagában [108]. A recidíva kialakulása szempontjából nagy rizikót jelentenek: szövettanilag igazolt reziduális betegség, pozitív sebészi szél, egynél több metasztatikus nyirokcsomó érintettség, extrakapszuláris tumorterjedés, limfogén, perineurális vagy vaszkuláris invázió [102].

### 1.4.7. Célzott terápia

A fej-nyak daganatok molekuláris sajátosságaira épülő célzott kezelések jelentik a kombinált kezelések jelenlegi legígéretesebb fejlődési irányát [87]. A daganatok egyik védjegye a magas EGFR expresszió, ezért az anti-EGFR antitest terápia (cetuximab) kiemelt jelentőséggel bír. Áttörést jelentett a cetuximab kezelés sugárterápiával történő kombinációja, aminek hatásosságát fázis III. vizsgálattal igazolták, és a módszer törzskönyvezésre is került [109]. Hasonlóan sikeres volt a cetuximab kezelés kombinációja platina alapú kemoterápiával [110].

A fej-nyak daganatok gazdag erezettségét célzó anti-angiogén terápiák hatásossága vizsgálatok tárgyát képezi. A nyirokér-proliferációt gátló sorafineb tesztelésére racionális indok, hogy ez a jelenség a fej-nyak daganatok progressziója szempontjából bizonyítottan klinikopatológiai jelentőségű [111].

Nagy jelentőségű a fej-nyak daganatok HPV státusza a kezelés szempontjából [112]. A HPV+ csoport kemoterápiás érzékenysége szignifikánsan magasabb a HPV- csoportoknál, a magas EGFR pozitivitás azonban kedvezőtlen prediktív marker a kemoterápia hatékonyságát illetően [113].

## *1.5. A szájüregi rák megelőzése*

A megelőzés jelentősegét egyetlen malignus betegség esetében sem lehet eléggé hangsúlyozni. A beteg, az orvos, és az egészségügyi ellátórendszer számára egyaránt a prevenció jelenti a legjobb megoldást a szájüregi tumorok elleni küzdelemben. Az átgondolt és jól szervezett megelőzési stratégia segítségével elkerülhetők a radikális terápiás

beavatkozások, jelentősen javítható a túlélés, és csökkenthetők a költségek. A prevenciónak a tumor megjelenési ideje alapján három szintjét különböztetjük, melyek közül mindegyik az előzőre kell, hogy épüljön [10].

### 1.5.1. Primer prevenció

A legelső és legfontosabb védvonal, a betegség kialakulásának megelőzése. Ez a szakasz a betegség megjelenése előtt a kiváltó tényezők elkerülésén alapszik. A primer prevenció legfontosabb eszközei a következők:

- Ismert rizikótényezők elhárítása. A szájüregi rákok esetében jól ismert, klasszikus kockázati tényezők a dohányzás és túlzott alkoholfogyasztás. Mindkét kockázati faktor szerteágazó népegészségügyi jelentőséggel bír, visszaszorításuk az orvosokon és betegeken túlmutatva társadalmi összefogást követel. Szerencsére a nyugat-európai kedvező tendenciák után hazánkban is megkezdődött a felzárkózás ezen a téren; folyamatban van a munka- és szórakozóhelyek füstmentesítése, megjelentek az alkoholfogyasztás felelősségét hangsúlyozó kampányok. Az ismert rizikótényezők visszaszorításában legfontosabb eszközök a széleskörű tájékoztatás, a szervezett és átgondolt egészségnevelés, és a helyes magatartási formák kialakítása. Ide tartozik a passzív dohányzás elleni átfogó fellépés, a rossz minőségű, hamis dohány- és alkoholtermékek kiszűrése, a megfelelően kivetett jövedéki adókkal a fogyasztás fékezése [10].

- Helyes életmód kialakítása. Ide tartozik a megfelelő táplálkozási szokások kialakítása. Fontos a zsíros, szénhidrát dús, rostszegény ételek visszaszorítása, és az igazoltan preventív hatású ún. mediterrán étrend meghonosítása [34]. Az életmód kérdései közé tartozik a jó szájhigiéné kialakítása és fenntartása, továbbá a rendszeres fogorvosi vizsgálatokon való részvétel, akkor is, ha nincsenek a páciensnek panaszai [35].

- Új rizikótényezők kutatása. Mint azt epidemiológiai kutatások mutatják, nem elegendő a klasszikus rizikótényezőkre korlátozni a megelőzést, mert a szájüregi rák, akárcsak a legtöbb rosszindulatú betegség, multikauzális eredetű [106]. Legalább ilyen fontos az új, korábban fel nem ismert kockázati faktorok felismerése, azok jelentőségének felmérése, és az elhárításukra teendő lépések meghatározása. Egyre nagyobb teret kap a szájüregi tumorok hátterében oki tényezőként is felmerülő HPV és EBV fertőzések kérdése [43], olyannyira,

hogy már a vakcináció, mint esetleges prevenciós lehetőség is felmerült [44]. Ebbe a csoportba tartoznak a hormonális hatások és anyagcsere rendellenessége, köztük kiemelkedő fontossággal az egyre szélesebb körben terjedő inzulinrezisztencia és a nemi hormonháztartás zavarai [114].

### 1.5.2. Szekunder prevenció

Ismerve a rákos betegségek gyors progresszióját, és az ezzel fordított arányban álló túlélési mutatókat, nagyon fontos a már létrejött betegség minél előbbi felismerése, és az adekvát terápia azonnali megkezdése [10]. A szekunder prevenció célja a már kialakult betegség korai feltartóztatása, ebben a legfontosabb lépések a következők:

- Szűrővizsgálatok. A rendszeres fogorvosi vizsgálatnak minden alkalommal a sztomato-onkológiai szűrést is magában kell foglalnia. Ezzel korai stádiumban, akár még rákelőző állapotban felfedezhetők a szájüregi elváltozások. A veszélyeztetett populáció szervezett szűrése több daganatnál igazoltan csökkentette a mortalitást (pl. mamma és cervix karcinóma) [115]. Sajnos hazánkban ezen a téren még komoly elmaradásokkal kell számolni, az átfogó szervezésű szájüregi rákszűrési rendszer még várat magára. Hangsúlyozandó ezért a fogorvosok felelőssége, akik a szekunder prevenció legfontosabb letéteményesei [106]. Megfelelő képzéssel, a betegek körültekintő tájékoztatásával és irányításával a fogászati ellátás mellett a szájüregi rákok elleni védekezés is hatékonyabbá tehető. Jelentősek a felismert rákelőző állapotok, elsősorban leukoplakiák visszafordítását célzó kemoprevenciós eljárások, amelyek általában A-vitamin tartalmú ecsetelő szerekkel a malignus elfajulás kockázatát csökkentik [116].

- Önvizsgálat. A szájüregi tünetek korai felismerése javítható, ha a páciensek maguk is tisztában vannak a betegség alapvető természetével és banálisnak tűnő elváltozás esetén is rögtön orvoshoz fordulnak. A leggyakoribb rákelőző állapotok a már ismertetett leukoplakiák, amelyek jelentőségével a páciensek jelentős része nincs tisztában [116]. Fontos feladat ezért tudatosítani a betegekben és orvosokban egyaránt, hogy az emlőrákokhoz hasonlóan a szájüregi rákoknál is a szűrés legelső lépése az önvizsgálat kell, hogy legyen, amely költségek és kockázatok nélkül teszi lehetővé a hatékonyabb megelőzést.

- Hatékony ellátórendszer. Nem elegendő a betegség korai felismerése, az ellátórendszer egészét fel kell készíteni, hogy az első diagnózis és a célzott terápia között a lehető legkevesebb idő teljen el.

### 1.5.3. Tercier prevenció

A harmadlagos megelőzés a betegség visszatérésének elhárítását célozza, az eredeti életminőség helyreállítása mellett. A szájüregi rosszindulatú daganatok recidívaképző hajlama magas, ezért nagyon fontos a betegek hosszú távú után követése [10]. Fontos tényezők továbbá:

- Megfelelő sebészi terápia. A recidívák megelőzhetők a gondos, patológus által igazoltan az épben történt sebészi kimetszéssel, a tumor és az áttéti nyirokcsomók minél kevésbé traumatikus, egy darabban történő eltávolításával (nyaki block dissectio).

- Kombinált kezelések. A tumorok operálhatósága javítható a műtétet megelőző vagy azt kiegészítő kemoterápiával (neoadjuváns terápia) [104]. Előfordul, hogy a korábban inoperabilis daganat a sikeres kiegészítő kezelés hatására operálhatóvá válik (down staging) [107]. A fej-nyak régió érellátása lehetővé teszi a célzott, lokális ún. intraarteriális kemoterápia alkalmazását. Jó hatású lehet a radiokemoterápia alkalmazása, segítségével bizonyos esetekben teljes remisszió is elérhető, megkímélve a beteget a csonkoló műtéttől [108].

- Rehabilitáció. A funkció és esztétikum helyreállítása alapvető fontosságú a betegség előtti életminőség helyreállításában. A megfelelő fog-, csont- illetve lágyrész pótlások elkészítése nagy szakértelmet igénylő, sebészi, fogorvosi és fogtechnikai együttműködés eredménye.

- Hosszú távú kontroll. A rosszindulatú daganatok kiújulása évekkel a primer betegség után is várható, ezért nélkülözhetetlen a gyógyult beteg hosszú távú követése, a rendszeres kontroll- és szűrővizsgálatokon való részvétel. A sikeres gyógyuláshoz tehát a primer és szekunder prevenció teljes eszköztárát is be kell vetni.

## *1.6. Nyálmirigytumorok*

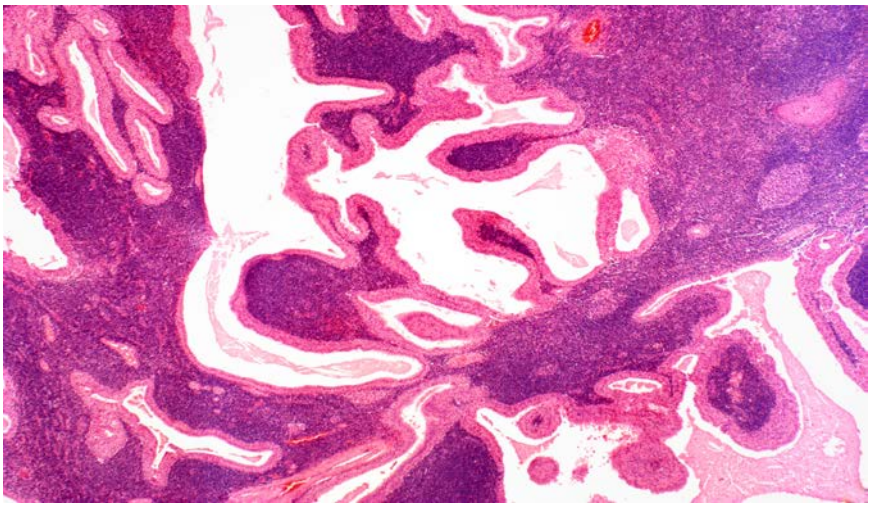
A szájüregi daganatoktól eltérően a nyálmirigytumorokra változatos szövettani szerkezet jellemző. Klinikai megjelenésük és terápiás lehetőségeik a szájüregi rákoktól eltérőek, de etiológiai tényezők tekintetében felfedezhetőek hasonlóságok a szájüregi daganatokkal. Az OC új rizikótényezői között tárgyalt hormonális és anyagcsere hatások vizsgálata során a nyálmirigytumorokkal kapcsolatban is felfedeztünk új összefüggéseket, amelyek pontosabb kifejtéshez nélkülözhetetlen a nyálmirigydaganatok legfontosabb tulajdonságainak áttekintése.

### 1.6.1. Jóindulatú nyálmirigytumorok

Más tájék jóindulatú daganataihoz hasonlóan a benignus nyálmirigytumorok tünetszegény duzzanatként jelentkeznek az érintett nyálmirigy területén. Klinikailag jellemzően fájdalommentes, alapjukról elmozdítható terimét találunk. Radiológiai vizsgálat során a környező csontokban megjelenhet nyomási atrófia, sialográfiás vizsgálattal megtartott szerkezetű, esetenként összenyomott (kompresszió) vagy szokatlan helyzetű (diszlokáció) ductusrendszer ábrázolódik. Lokalizáció szempontjából a parotis a leggyakoriabban érintett, azt követi a submandibularis mirigy, majd a kis nyálmirigyek. A sublingualis nyálmirigy jóindulatú daganatai nagyon ritkák. Szövettanilag a leggyakoribb benignus nyálmirigydaganatok a következők [98]:

- Vegyes tumor (pleomorph adenoma). A parotis leggyakoribb daganata, de érintheti a kis nyálmirigyeket vagy ritkábban a submandibularis nyálmirigyet is. Szövettani megjelenése rendkívül változatos, elnevezése is innen ered. Epithelialis és mesenchymalis elemeket egyaránt tartalmazhat, előfordulnak ductushámra emlékeztető sejtcsoportok, és jellegzetes, myoepithel jellegű sejtek. Utóbbiak között megkülönböztethetőek a köbös formájú hyalinsejtek, illetve hosszúkás, orsó alakú sejtek csoportjai. Laphámmetaplázia következtében előfordulhatnak elszarusodó részek is daganatban, akár szarugyöngyképződéssel. Gyakran található benne hyalinos, porcszerű kötőszöveti elem, néha csontosodás jeleivel. Rosszindulatú átalakulásra utal a környező szövetek infiltrációja és fokális nekrózisok megjelenése. Kezelésében a sebészi terápiának jut főszerep. A parotis érintett lebenyének eltávolítás a nervus facialis megkímélésével történik, a szájpad kis nyálmirigyinek eltávolítása a periosteum érintettsége miatt esetenként nehéz. Amennyiben érintett, a submandibularis nyálmirigy teljes eltávolítása indokolt [98].

- Cystadenoma papillare lymphomatosum (Warthin-tumor): típusosan a parotis alsó pólusát érintő, tömlős szerkezetű daganat, az esetek 6-7%-ában kétoldali elhelyezkedéssel. Szövettanilag a cisztákat bélelő hámszövetet és nyirokszöveti stromát tartalmaz. A változatos formájú ciszták hámja kétsoros hengerhám (oncocyták), amelynek bazális rétege inkább köbös formájú sejtekből áll. A nyirokszöveti stroma szabályos, jellemzően follikulusokat tartalmaz (11. ábra). Terápiája sebészi eltávolítás. Malignus átalakulás ritka, de akár hámeredetű karcinóma, akár a nyirokelemekből származó malignus lymphoma megjelenhet [98].



**11. ábra. Warthin tumor szövettani képe, HE festés, 40X. Jellegzetes, lymphoid stroma és kétsoros, eosinofil hámszegélyű papilláris növedékek láthatók. Suba Zsuzsanna anyagából [117].**

- Basalsejtes adenoma: ritka, benignus nyálmirigydaganat, amely a parotist érinti leggyakrabban, de jellegzetes kiindulási helye a felső ajak kisnyálmirigyei is. Szövettanilag a tumorsejtek a hám basalis rétegére emlékeztetnek, nevét is innen kapta. Sebészi terápia után kiújulása ritka, kivéve a többgócos formákat, amely recidívára hajlamos [98].

- Canalicularis adenoma: szinte kizárólag a szájüreg kisnyálmirigyeit érintő, jellegzetes szövettani szerkezetű daganat. Basaloid típusú sejtek kétsoros, faágszerű nyúlványokat képező vonulatai jellemzik, ahol a két sejtsor elválik egymástól, gyöngysorra emlékeztető kép látható. Kötőszövetes tokja van, de ezen áttörve a környező szöveteket infiltrálhatja. Sebészi kimetszést követően rendszeres kontroll szükséges, mert az esetek 20% -ában recidivál [98].

- Oncocytoma: idősebb korban (60 év felett) jellemző jóindulatú nyálmirigydaganat, amely többnyire a parotist érinti. Nagy, szabálytalan elrendeződésű, sokszögletű sejtjei jellegzetesek, kicsi sejtmagjuk erősen festődik. Stromája csekély, a sejtek néha szabályos, akár ductusokra emlékeztető képletet is alkothatnak. Sebészi eltávolítás után kiújulása ritka [98].

- Myoepithelioma: a vegyes tumor izomelemeihez hasonló sejtekből álló, ritka, monomorph nyálmirigytumor. Diagnosztikájában használhatók az izomelemekre specifikus immunhisztokémiai reakciók, például az actin, a cytokeratin, illetve az S-100 protein kimutatása. Sebészi kimetszés után recidívára nem hajlamos [98].

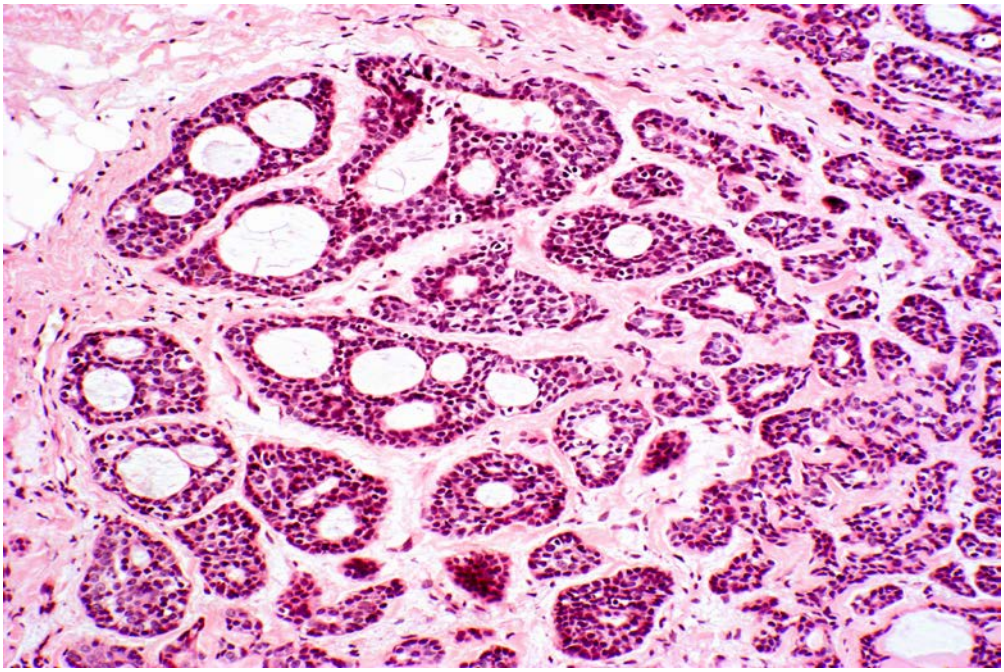
### 1.6.2. Rosszindulatú nyálmirigytumorok

A malignus nyálmirigytumorok a környező idegek destrukciója miatt fájdalommal, érzés- vagy mozgászavarral járhatnak. Klinikailag az érintett nyálmirigy környezetét infiltráló, környezetével összekapaszkodó terime, amely felett a kifekélyesedő bőr rossz prognosztikai jel. Radiológiai vizsgálat során a környező csontok destrukciója, kirágott formája jellegzetes lehet, sialográfiás vizsgálattal gyakran károsodott, a kontrasztanyagot áteresztő (extravasatio) ductusrendszer ábrázolódik. Szövettanilag a legfontosabb malignus nyálmirigytumorok a következők [98]:

- Malignus vegyes tumor: Szövettanilag a benignus vegyes tumorhoz hasonlóan összetett szerkezetű daganat, ahol többféle eredetű szövetből indulhat ki malignus elfajulás. Előfordul a hámelemekből származó karcinóma, a kötőszöveti elemeket is tartalmazó karcinoszarkóma, illetve a szabályos pleomorph adenomához hasonló, de invazív terjedésű és áttéteket képező malignus vegyes tumor. Idősebb korban jelentkezik, mint a benignus vegyes tumor, gyakran jóindulatú daganat talaján. Szövettanilag az elszórt, malignus sejtfészkektől a diffúz karcinómáig a legkülönbözőbb megjelenéssel találkozhatunk, amely bármely malignus nyálmirigytumort utánozhat. Ennek megfelelően diagnózisa nem könnyű, regionális nyirokcsomó-disszekcióval kiegészített sebészi eltávolítása után is rossz prognózisú daganat [98].

- Adenoid cysticus carcinoma (cylindroma): nem csak nyálmirigyekben, hanem könnymirigyekben, légutak nyálkahártyáján és az emlőben is előforduló, jellegzetes szöveti szerkezetű, rosszindulatú daganat. Jellemzően a kisnyálmirigyeket érinti, és a malignus

daganatokra jellemző kifejezett tünetei ellenére lassan növekszik. Kicsi, köbös, sötéten festődő hámsejtjei az esetek többségében jellegzetes, csipkeszerű (cribriform) képet mutatnak, de előfordul a ductusokra emlékeztető tubuláris-trabekuláris szerkezet, vagy solid basaloid forma is (12. ábra). Ez utóbbi esetben centrális nekrózisok is előfordulhatnak, amely nagyon rossz prognosztikai jel. A környező idegek gyakori érintettsége miatt a sebészi terápia nehéz, gyakran maradványtünetekkel jár [98].



**12. ábra. Adenoid cysticus carcinoma (cylindroma) szöveti képe, HE festés, 20X. A sötét, köbös hámsejtek jellegzetes, csipkeszerű képet mutatnak. Suba Zsuzsanna anyagából [117].**

- Acinussejtes carcinoma: legtöbbször a parotist érintő, sokszor kétoldali megjelenésű rosszindulatú daganat, amelynek sejtjei az acinussejtekre hasonlítanak. Előfordul, hogy a stromában lymphocyta halmazok láthatók. Sebészi eltávolítás után recidívára nagyon hajlamos, de a távoli áttétek ritkák, ezért jobb prognózisú malignomák közé tartozik [98].

- Mucoepidermoid carcinoma: a ductusok hámjából kiinduló, kettős szöveti szerkezetű, mirigyhám és laphám elemeket egyaránt tartalmazó rosszindulatú daganat. Több fokozatú malignitás jellemzi, és a többi nyálmirigydaganattól eltérően gyermekkorban is előfordul. Jobbindulatú formái lassan nőnek, és döntően nyáktermelő sejtekből állnak, amelyeket gyakran gyulladásos reakció övez. Rosszabb kórjóslatú formáiban a nyáktermelő cisztózus részeket laphám elemek váltják, amelyek viselkedése laphámrákra emlékeztet. Jobb kórjóslatú formáiban sebészi terápia, magas malignitású esetekben kombinált sebészi és radioterápia szükséges. Recidívára hosszú idő után is hajlamos, ezért fontos a betegek tartós követése [98].

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 2. Célkitűzések

## *2.1. Klinikai epidemológia*

A Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikájának anyagában:

- Retrospektív epidemiológiai vizsgálat során elemeztük a nyálmirigydaganatok és az inzulinrezisztens állapotok (2-es típusú diabetes, metabolikus szindróma) kapcsolatát.
- Vizsgáltuk a mérsékelt alkoholbevitel és a szájüregi rák kapcsolatát nemdohányzó nők és férfiak adatainak összehasonlító elemzésével.
- Vizsgáltuk az emelkedett vércukorszint, hormonális tényezők és a szájüregi rák előfordulásának összefüggését.
- Vizsgáltuk a rizikótényezők szerepének változását 20 éves periódusban.
- Vizsgáltuk szájüregi rákos anyagokban az ösztrogén receptorok expresszióját.
- Vizsgáltuk a nemi hormonok hatásától mentes állcsontdaganatok előfordulását.

## *2.2. Rizikókutatás*

Vizsgálataink során a következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Mivel magyarázható a férfi betegek extrém túlsúlya az OC-esetek körében?
2. Miért szignifikánsan öregebbek a női OC-betegek a férfiakkal összehasonlítva?
3. Létezik-e összefüggés a nők hormonális státusa és az OC kockázata között?
4. Miért növekszik a nem alkoholizáló, nem dohányzó (NDNA) betegek aránya?

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 3. Módszerek

## 3.1. Betegek és kontrollok

A rendelkezésünkre álló klinikai adatbázisok és az időkeret alapján retrospektív eset-kontroll vizsgálatokat állítottunk össze. A vizsgálatokhoz felhasznált adatokat részben a zárójelentésekből, részben kérdőívek segítségével gyűjtöttük össze. A betegek írásban hozzájárultak a vizsgálatban való részvételhez. A vizsgálatok lefolytatását az Etikai Bizottság minden esetben jóváhagyta. A vizsgálatok nem egyazon betegcsoporton történtek, minden vizsgálathoz megfelelő beteg- és kontrollcsoport került kiválasztásra. A kiválasztási szempontok és értékelt adatok az egyes vizsgálatokban eltérőek voltak.

### 3.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései

Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggésének tanulmányozására 224 szövettanilag igazolt nyálmirigydaganatos beteget vettünk be a vizsgálatba. Az átlagos életkor 51,2±10,4 év volt. A nemi megoszlás szerint 118 férfi- és 106 nőbeteg volt. Az eltávolított daganatok túlnyomó többsége jóindulatúnak bizonyult (74,2%), ezek dominálóan a parotisban helyezkedtek el (66,1%). Csökkenő gyakorisággal fordultak elő daganatok a submandibuláris és sublingualis mirigyben, valamint a palatum, az ajak és a bucca kisnyálmirigyeiben. A leggyakoribb szövettani diagnózis a pleiomorph adenoma, a Warthin-tumor és a különféle monomorph adenomák voltak. A malignus tumorok aránya 25,8% volt, és csökkenő arányban fordultak elő a palatum kisnyálmirigyeiben, a sublingualis és submandibuláris mirigyekben, és a parotisban. Valamennyi rosszindulatú nyálmirigydaganat epitheliális eredetűnek bizonyult; adenoid cysticus karcinóma, mucoepidermoid karcinóma, mérsékelten malignus polymorph adenokarcinóma, malignus vegyes tumor, epidermoid karcinóma és acinus sejtes karcinóma fordult elő (4. táblázat).

4. táblázat. A jó- és rosszindulatú nyálmirigytumorok előfordulása a vizsgálatba bevont férfi és női betegek körében.

| | Férfiak | Nők | Összesen |
|---|---|---|---|
| Összes nyálmirigytumor | 118 | 106 | 224 |
| Benignus nyálmirigytumor | 86 | 80 | 166 |
| Azon belül parotistumor | 52 | 58 | 110 |
| Malignus nyálmirigytumor | 37 | 21 | 58 |

Kontrollként 214 véletlenszerűen kiválasztott beteg szerepelt a vizsgálatban, akiknek sem a szájüregben, sem a maxillofaciális régióban nem volt tumoros elváltozásuk. Ezen betegek kisebb fogsebészeti beavatkozásokra, csontpótlásra, vagy műgyökér implantációra jelentkeztek klinikánkon. Átlagos életkoruk 50,8±10,9 év volt, közülük 104 férfi és 110 nő volt. Az atherosclerosis részjelenségének tekintettük az anamnézisben szereplő koszorúsér betegséget, szívinfarktust, agyi történést és a perifériás artériás érbetegséget, ezeket összefoglalóan kardiovaszkuláris betegségek (CV) néven összesítettük. Ebben a vizsgálatban rögzítettük a betegek körében megjelenő metabolikus szindrómát is. A szindróma öt kritériumát vizsgáltuk valamennyi betegnél, melyek közül legalább három patológiás lelet esetén soroltuk az esetet a metabolikus szindróma csoportba. Ezek a következők voltak [118]:

- Elhízás: a kórlapok adatai alapján állapítottuk meg a test tömeg indexet (BMI). A beteget akkor tekintettük elhízottnak, ha a BMI érték nagyobb volt 30 kg/m$^2$-nél.

- Hipertónia: betegek vérnyomását többször mértük a sebészi beavatkozást megelőzően és utána. A már ismert hipertóniás eseteket, és az újólag felfedezett magas vérnyomást (135/85 Hgmm feletti értéket) regisztráltuk.

- Szérum triglicerid szint: az éhomi triglicerid koncentrációt regisztráltuk a kórlap adatai alapján. Az 1,7 mmol/l feletti értékeket tekintettük emelkedettnek.

- HDL-koleszterin szint: férfiaknál <1,04; nőknél <1,29 mmol/l szintet tekintettünk patológiásnak.

- Emelkedett éhomi vércukor szint (impaired fasting glukóz, IFG): a 6,1 és 6,9 mmol/l közti értékeket tekintettük emelkedettnek.

### *3.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései*

A mérsékelt alkoholfogyasztás szájüregi rákra gyakorolt hatásának tanulmányozására 608 (466 férfi, 142 nő) szövettanilag igazolt szájüregi laphámrákban (OC) szenvedő, nem dohányzó beteget vettünk be a vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikájának anyagából. A kontroll esetek nem dohányzó, tumormentes felnőttek (264 férfi és 142 nő), akik ugyanebben az időszakban más okból álltak kezelés alatt a Klinikán. Csak nem dohányzókat és 10 évnél régebben leszokott dohányosokat vettünk be a vizsgálatba [119]. A tumoros nőbetegek és életkorban velük egyeztetett női kontrollpáciensek esetében rögzítettük a menopauza jelentkezésének átlagos időpontját. Rögzítettük továbbá hormonpótló kezelések arányát és a kezelés időtartamát.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

### *3.1.3. Hormonális tényezők és a szájüregi rákkockázat összefüggései*

A hormonális tényezők hatásainak tanulmányozása során 2660 beteget vizsgáltunk (530 nő és 2130 férfi) a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján, akik szövettanilag igazolt szájüregi laphámrákban szenvedtek. A vizsgálatban az 1997. január 1-je és a 2006. június 30-a között felvett betegek vettek részt. A kontroll esetek tumormentes felnőttek voltak (530 nő és 2450 férfi), akik ugyanezen periódusban más okból álltak kezelés alatt a Klinikán.

Minden női OC-esethez olyan kontrollpácienst választottunk, akinek a kora hasonló volt (5 hónapnál kevesebb eltéréssel). A férfi kontrollbetegeket úgy választottuk ki, hogy átlagéletkoruk közel azonos legyen az OC-esetekével (egy évnél kevesebb eltéréssel).

Regisztráltuk a rákos férfi és nőbetegek átlagéletkorát, és a fiatal betegek (<35 év) arányát az orális karcinóma diagnózisa idején. Ábrázoltuk az OC-betegek százalékos férfi-nő megoszlását a korcsoportok függvényében. Megállapítottuk az OC-betegek átlagéletkorát a domináló tumorlokalizációk esetében. Összehasonlítottuk a tumorlokalizációk gyakoriságát a férfi és női OC-betegek körében.

Megvizsgáltuk a posztmenopauzális esetek arányát és kiszámítottuk az átlagéletkort a menopauza jelentkezésekor a női OC- és kontrollpáciensek körében. A korai menopauza (<45 év) arányát regisztráltuk az OC és kontrollbetegeknél, akár tisztázatlan ovárium elégtelenség, akár hysterectomia okozta. Megállapítottuk a késői menopauza (>51 év) arányát is a női OC- és kontrollcsoportokban. Feljegyeztük a menopauza (M) és az OC diagnózisa között eltelt időtartamot (M-OC) a nőbetegek körében, és külön értékeltük az M-OC-intervallumot a korai és késői menopauzáról beszámoló csoportokban. Vizsgáltuk az M-OC időtartamot a dohányzó és nem dohányzó nőknél. Regisztráltuk a posztmenopauzális hormonterápia adatait is.

### *3.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban*

Két periódusban, 1985. január 1-től 1986. december 31-ig, illetve 2004. január 1-től 2005. december 31-ig terjedő időszakokban szájüregi rákos eseteket és tumormentes kontrollokat vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti Klinikáján. A laphámrákos eseteket a Klinikán diagnosztizáltuk és kezeltük. A kontrollokat tumormentes, a Klinikán más okból kezelés alatt álló önkéntesek közül választottuk ugyanabban az

időszakban. A kontroll esetek kiválasztása során az átlagéletkort a rákos esetek átlagéletkorához igazítottuk egy évnél kisebb eltéréssel, férfiak és nők esetében egyaránt.

A vizsgálat első fázisában, 1985. január 1. és 1986. december 31. között, 460, szövettanilag igazolt szájüregi laphámrákos esetet és 350 tumormentes kontrollt vontunk be. A vizsgálat második fázisában, 2004. január 1. és 2005. december 31. között, 550 szájüregi rákos esetet és 450 tumormentes kontrollt vizsgáltunk. Mindkét fázisban meghatároztuk a rákos esetek között a férfi-nő előfordulási arányt. Mindkét fázisban vizsgáltuk a szájüregi rákos esetek nemenkénti kormegoszlását. A különböző szájüregi lokalizációjú rákos eseteket a vizsgálat mindkét fázisában nemenkénti megoszlásban, külön értékeltük.

### *3.1.5. Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata*

Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán kezelt, igazolt szájüregi rákos betegek szövettani mintáiban vizsgálatuk az alfa és béta ösztrogén receptorok (ERA és ERB) expresszióját. 15 férfi- és 24 nőbeteg mintáit választottuk be a vizsgálatba. Az alkalmazott technika érzékenysége miatt csak a legjobb minőségben elérhető szövettani anyagokat vettük be a vizsgálatba.

Minden beteghez korban és nemben illesztett kontrollokat választottunk. Negatív hormonális kontrollként tumormentes, hormonálisan aktív, a Klinikán más okból végzett kimetszésből származó gingiválís mintákat, pozitív hormonális kontrollként policisztás ovárium szindrómában (PCOS) szenvedő nőbetegektől származó gingiválís mintákat használtunk. Technikai pozitív kontrollként ismert receptor státuszú emlőrák és proliferáló endometrium mintákat, technikai negatív kontrollként primer antitest nélkül indított mintákat használtunk.

A betegek és kontrollok metabolikus-hormonális státuszát kérdőívek és anamnesztikus adatok segítségével regisztráltuk.

## *3.2. Epidemiológiai módszerek*

A Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján kezelt eseteket analizáltunk retrospektív epidemiológiai módszerekkel, a rendelkezésre álló kórlapok valamint kérdőíves adatgyűjtés segítségével.

### 3.2.1 Deszkriptív (leíró) epidemiológia alapfogalmai

A betegség előfordulását, időbeli alakulását, valamint demográfiai (nem, életkor, stb.) jellemzőit vizsgáltuk.

- Incidencia: egy adott betegség újonnan felismert eseteinek száma egy adott számú és adott helyen élő lakosságcsoportban egy adott időpontban vagy időintervallumban. Esetünkben az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán diagnosztizált új betegek adatai alapján értelmeztük a szájüregi rák incidenciáját.

### 3.2.2. Analitikai (elemző) epidemiológia

Az adott betegség kórokainak a feltárására szolgál. Az általunk végzett epidemiológiai vizsgálatok mindegyike ún. eset-kontroll vizsgálat (Case-control study) volt. A hozzáférhető adatok alapján a vizsgálatok résztvevőit a kimenetel (a szájüregi rák megléte vagy hiánya) alapján választottuk ki, retrospektív módon. Az esetcsoportba mindenkor szájüregi rákos betegek kerültek, majd e szempontból egészséges személyeket választottunk melléjük kontrollnak, akik reprezentálták azt a populációt és időszakot, ahonnan a betegek származtak. Mindkét csoportban felmértük az adott vizsgálathoz tartozó kockázati tényezők gyakoriságát – ebből következtettünk a kockázati tényezők és a szájüregi rák közötti kapcsolat erősségére [120].

## *3.3. Biometriai és biostatisztikai módszerek*

Vizsgálataink során élettani és életmódbeli rizikótényezőket regisztráltunk. Az életmódbeli adatokat kérdőíves adatgyűjtéssel, önbevallás alapján rögzítettük. A vizsgálatok során kapott adatok feldolgozásához többféle biostatisztikai számítási módszert alkalmaztunk.

### *3.3.1. A dohányzás mérése*

Azokat a betegeket, akik napi szinten dohányoztak, vagy 10 éven belül hagyták abba a dohányzást, dohányosnak tekintettük.

### *3.3.2. Az alkoholfogyasztás mérése*

Az alkalmi ivókat a nem alkoholizáló csoportba osztottuk. A napi 25 g alatti alkoholbevitelről nyilatkozó pácienseket (pl. 1 üveg sör, vagy 2 dl bor, vagy 0,5 dl tömény, heti 5-7 alkalommal) mérsékelt ivónak tekintettük. A napi 25 g alkoholbevitelnél többről nyilatkozó páciensek kerültek az túlzott ivók csoportjába. Alkoholfogyasztási adatok alapján

három csoportot különítettünk el a tumoros és kontroll páciensek között: nem alkoholizáló (AA), mérsékelt ivók (MA) és túlzott ivók (TA).

### *3.3.3. A vércukorszint mérése*

Az éhomi vércukorszinteket négy napon belül ismételten meghatároztuk. Valamennyi mérést Hitachi 717/912 automata analizátorral végeztük (Roche Diagnostics, Boehringer, Mannheim, Németország). A két egymást követő mérésben 5,5 mmol/l feletti értékeket tekintettünk emelkedettnek.

A tumoros és kontroll páciensek között vércukor szint alapján három csoportot különítettünk el:

1. Normál vércukor (<= 5,5 mmol/l), (N).
2. Emelkedett éhomi vércukor (5,6-6,9 mmol/l), (IFG, impaired fasting glucose).
3. Diabetes mellitus (>= 7,0 mmol/l), (DM).

A 2. és 3. csoportot együtt inzulinrezisztencia csoportnak (IR) neveztük. A korábban már diagnosztizált és beállított vércukorszinttel rendelkező 2-es típusú diabetes betegek is a DM csoportba kerültek. A vizsgálatokban 1-es típusú diabeteses nem vett részt.

### *3.3.4. Statisztikai módszerek*

Az általunk végzett epidemiológiai vizsgálatok retrospektív összeállítása miatt a következő statisztikai módszereket alkalmaztuk [120]:

- Átlag és szórás. Ahol átlagéletkort számoltunk, a populáció pontosabb jellemzésére a szórás (standard deviáció) értéket is feltüntettük. A szórást a Microsoft Excell 2000-es verziójával számítottuk ki.

- Khi-négyzet próba. Ahol a vizsgált jelenség (például a szájüregi rák) megjelenését kontingencia táblázat segítségével összesítettük, a szignifikancia megállapítására Khi-négyzet próbát használtunk.

- Fisher-féle egzakt teszt. Azon kontingencia táblázatoknál alkalmaztuk a szignifikancia megállapítására, ahol a kis elemszám miatt a Khi-négyzet próba nem volt használható [121].

- Mann-Whitney teszt. Azon mintákban, ahol a vizsgált tulajdonság eloszlása eltért a Gauss-eloszlástól, a populációk összehasonlítására a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk.

- Esélyhányados (Odds ratio, OR). Az esélyhányados (OR) eset-kontroll vizsgálatok során a kockázat becslésére szolgáló mutató, ezért a kockázatot minden esetben esélyhányados számításával jellemeztük. Az OR számítása: annak az esélye, hogy az

eseményt elszenvedett személy a rizikófaktornak ki volt téve, osztva annak az esélyével, hogy egy eseményt el nem szenvedett személy nem volt kitéve a rizikófaktornak [121].

- Korreláció analízis. A korreláció analízis során két változó mennyiség közötti kapcsolatot vizsgálunk. A kapcsolat szorosságát egy mérőszám jellemezni, legelterjedtebb az ún. korrelációs együttható, vagy Pearson-féle korrelációs együttható. Az együtthatót r-rel jelöljük, és a mérések közötti lineáris kapcsolat szorosságát méri, 0 és 1 közötti értékkel [120]. Munkánk során az immunhisztokémiai receptor-expressziók közötti kapcsolat feltárására használtunk korreláció analízist.

A statisztikai próbák számításához a GraphPad Software, Inc. (2236 Avenida de la Playa La Jolla, CA 92037 USA) on-line ingyenesen elérhető kalkulátoriat használtuk (http://graphpad.com/quickcalcs/).

## *3.4. Szövettani módszerek*

Vizsgálataink során tumoros betegek adatait vetettük össze tumormentes kontroll esetekkel, ezért elengedhetetlen fontosságú volt, hogy minden betegről szövettani diagnózis álljon rendelkezésünkre. Minden beteg a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika és Fogászati Klinikáján kezelt esetek közül került kiválasztásra. Ahol lehetséges volt, az operatív anyagból kapott szövettani diagnózist tekintettük mérvadónak. Inoperabilis esetekben a szövettani mintavétel során nyert anyagra hagyatkoztunk.

### 3.4.1. Szövettani diagnosztika

A sebészileg eltávolított tumorokat 8%-os neutralizált formalinban fixáltuk, illetve tároltuk. A mintákat felszálló alkoholsoron víztelenítettük, és paraffinba ágyaztuk (a blokkok száma az eltávolított tumorszövet méretétől függően esetenként változott, legkevesebb 1-2, legtöbb 7-9 blokk). A blokkokból 8-10 mikrométer vastag metszeteket készítettünk, Reichert-Jung (Reichert Microscope Services, 3362 Walden Ave. Depew, NY 14043 USA) asztali mikrotómmal. A metszetek rutin szövettani festését haematoxilin-eosinnal, az immunhisztokémiai reakciót követően pedig azur II-toluidinkék (0,5% frissen higított) festékoldattal végeztük. A metszeteket többszöri mosás (0,05M $PO_4$) és desztillált vizes öblítés után felszálló alkoholsoron víztelenítettük, majd xilol-ból fedtük le DePeX® –szel (DePeX mounting medium Gurr®, forgalamzó VWR International Kft. 4034 Debrecen, Simon László utca 4).

### 3.4.2. Immunhisztokémiai vizsgálatok

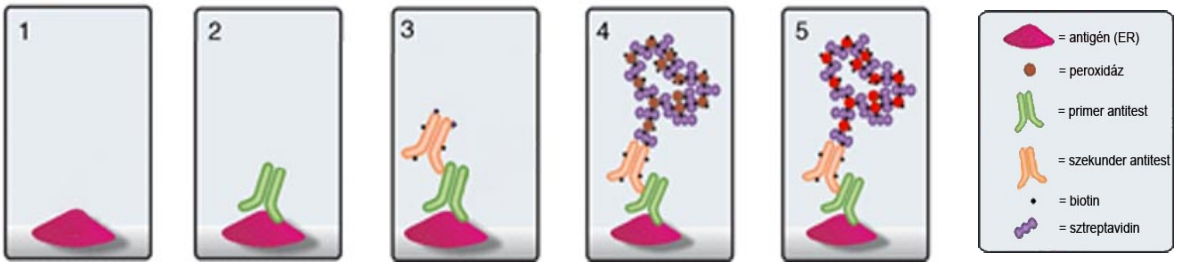
A minden esetben elvégzett rutin diagnosztika mellett bizonyos esetekben szükségesnek tartottuk a minták további elemzését. Vizsgálataink során kiemelt figyelmet szenteltünk az ösztrogén hormonok szájüregi rákokra tett hatásának, ezért immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk az alfa és béta ösztrogén receptorok (ERA és ERB) előfordulását a kiválasztott mintákban.

A formalinnal fixált, paraffinos metszeteken az endogén peroxidáz aktivitást 1%-os $H_2O_2$-vel 30 percig blokkoltuk. Az anyag feltárását mikrohullám melegítéssel végeztük (0,1 M Citrát, pH 6,0) 2x4 percig, 800W-on (Samsung M182DN mikrohullámú sütőben). A blokkolás 10%-os normál kecskesavóval történt (NGS, Vector Laboratories, Burlingame, CA) PBS-ben 30 percig. Ezt követően az egér eredetű ERA és ERB primer antitestek (antiA: clone 6F11 mouse monoclonal antibody, 1:50 PBS-ben; antiB: clone EMR02, specific for ER beta1, 1:25 PBS-ben; Novocastra, gyártó Leica Microsystems GmbH Ernst-Leitz-Straße 17-37, 35578 Wetzlar Germany) felvitelét 24 óra inkubációs idővel követte a biotinilált szekunder egér elleni (Goat Anti Mouse 1:300 PBS-ben; Vector Laboratories) antitest, 1 óra inkubációs idővel. Ezt követte a sztreptavidin-peroxidáz (ABC Elite Kit 1:200 PBS-ben; Vector Laboratories) komplex 1 óra inkubációs idővel, majd a receptorhoz kötött peroxidáz detektálása 3,3'-diamino-benzidinnel (0,05% DAB, 0,03% $H_2O_2$, 0,05 M Tris pufferben, pH 7,6; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) fénymikroszkópos ellenőrzés mellett. Leállítás (0,05M Tris puffer) után a szöveti elemek jobb megítélésére azur II-toluidinkék (0,5 % frissen higított) festést alkalmazunk, végül felszálló alkoholsoron víztelenítettük, és xilol-ból fedtük le DePeX® –szel.

A mintákban gyengén észlelhető jel felerősítésére a sztreptavidin-biotinra specifikus reagenst (ABC-HRP) választottuk, amely minden receptorhoz nagy számú peroxidáz enzimet kapcsolt. A peroxidáz enzim jelenlétét egy színreakcióval tudtuk kimutatni (DAB) – a kapott termék barna színű (13. ábra).

Pozitív kontrollként ismert receptor státuszú emlőrák és endometrium mintákat használtunk, amiket a Semmelweis Egyetem II. számú Patológiai Intézete bocsátott a rendelkezésünkre. Negatív kontrollként primer antitest nélkül indított mintákat használtunk.

DOI:10.14753/SE.2013.1854




**13. ábra. Immunhisztokémiai jelerősítés folyamata. 1 - Antigén, 2 - Primer antitest kötés, 3 - Biotinilált szekunder antitest kötés, 4 - Sztreptavidin-biotin kapcsolódás (jelerősítés), 5 - Peroxidáz detektálás (színreakció) [122]**

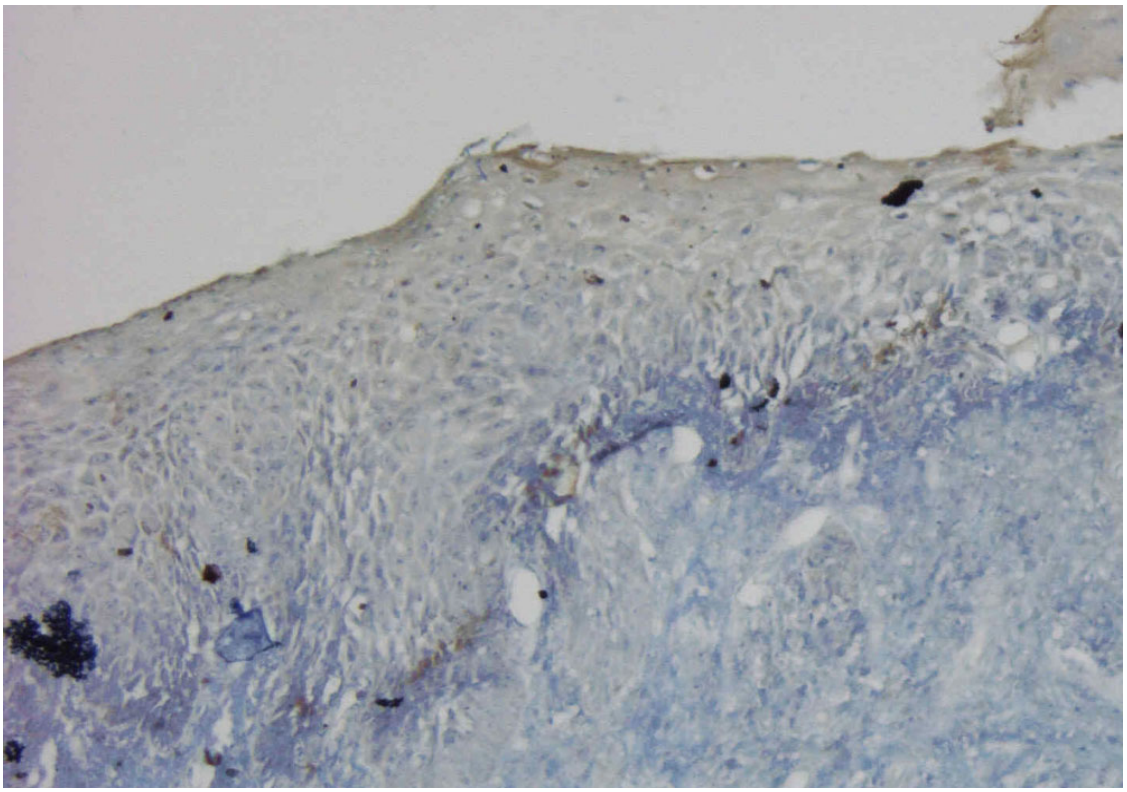
A receptor-expressziót szemikvantitatív módon az alábbiak szerint értékeltük (14 - 19. ábrák) [123]:

1 - Nincs látható reakció

2 - A reakció néhány sejtre/sejtmagra korlátozódik látóterenként

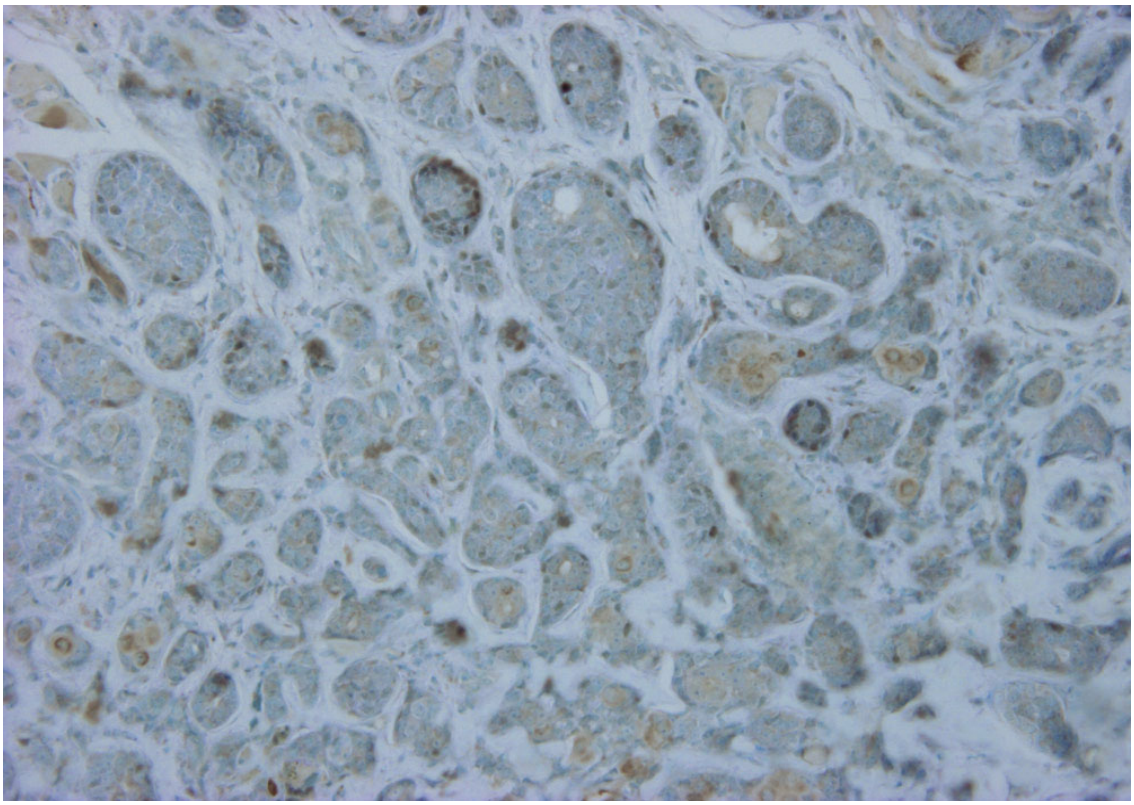
3 - A reakció sok sejten/sejtmagon látható látóterenként

4 - A sejtek nagy többsége pozitív reakciót ad

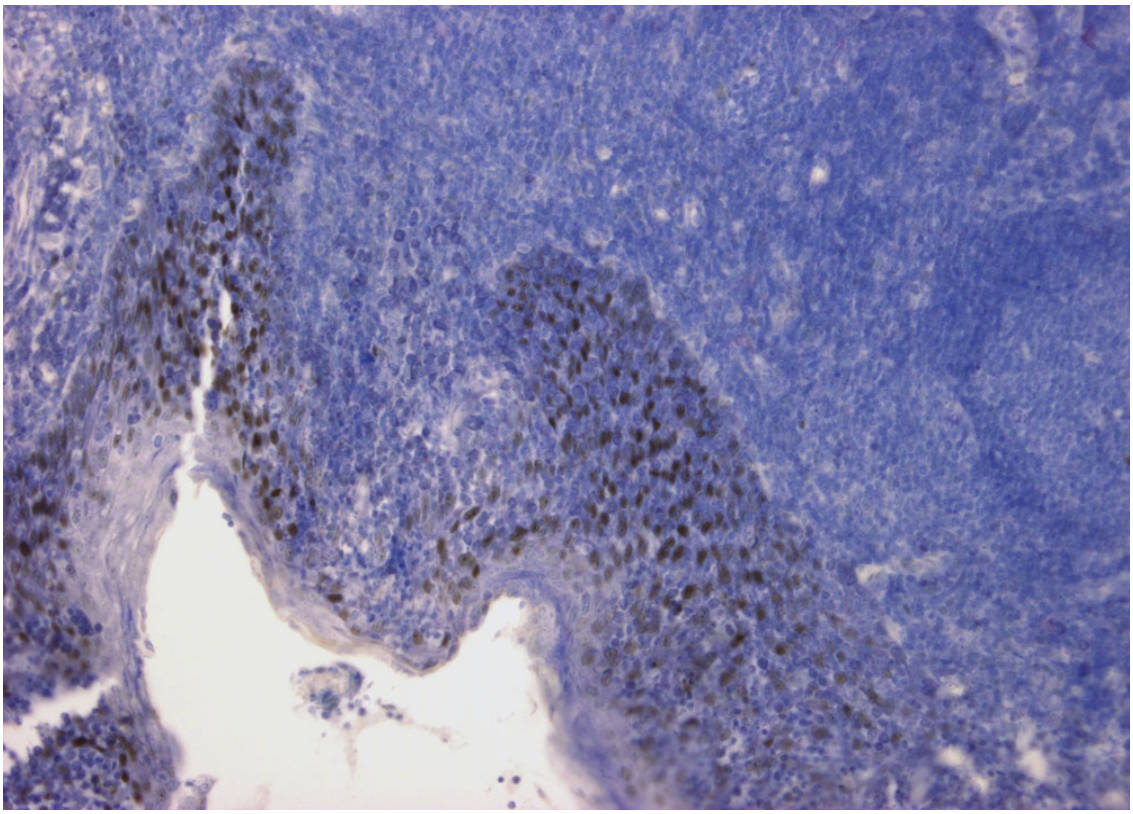


**14. ábra Gingivakarcinóma, 20X, toluidinkék. Gyenge (2) ERA reakció (DAB - barna szín)**

DOI:10.14753/SE.2013.1854

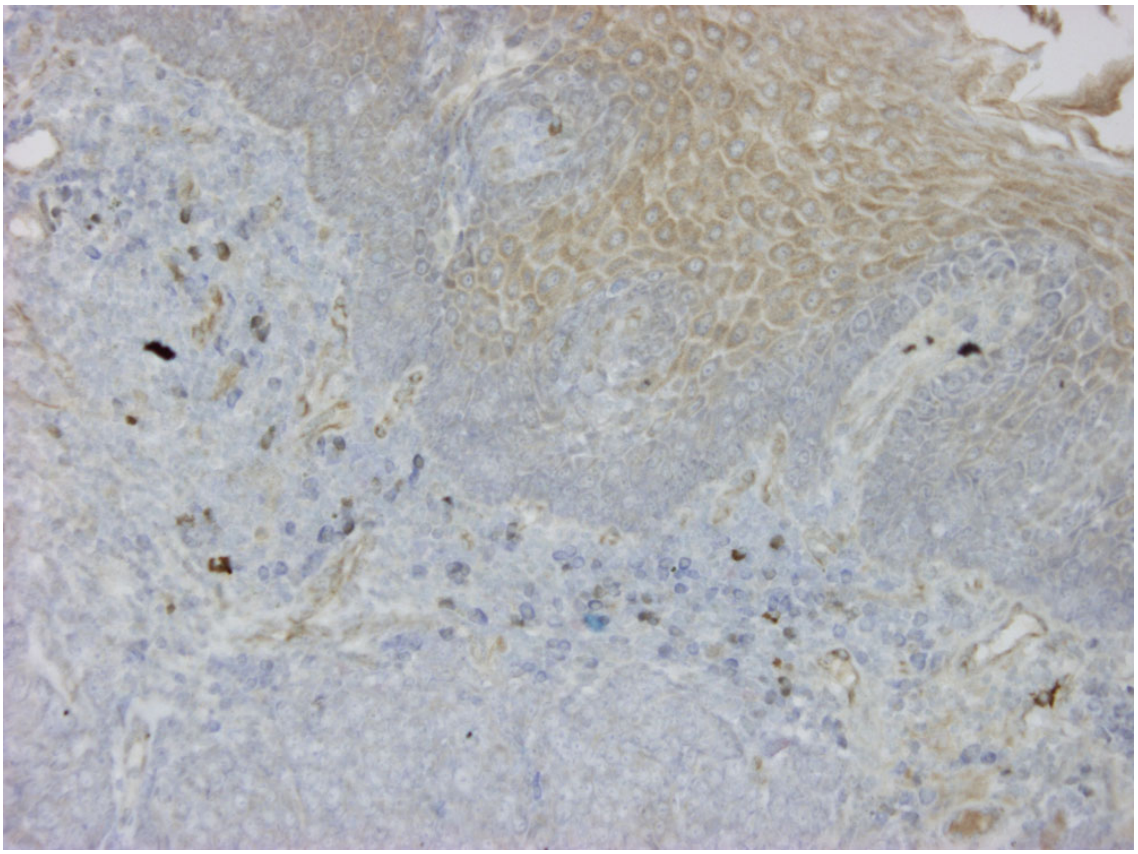


**15. ábra. Gingivakarcinóma, 40X, toluidinkék. Közepes (3) ERA reakció (DAB - barna szín)**

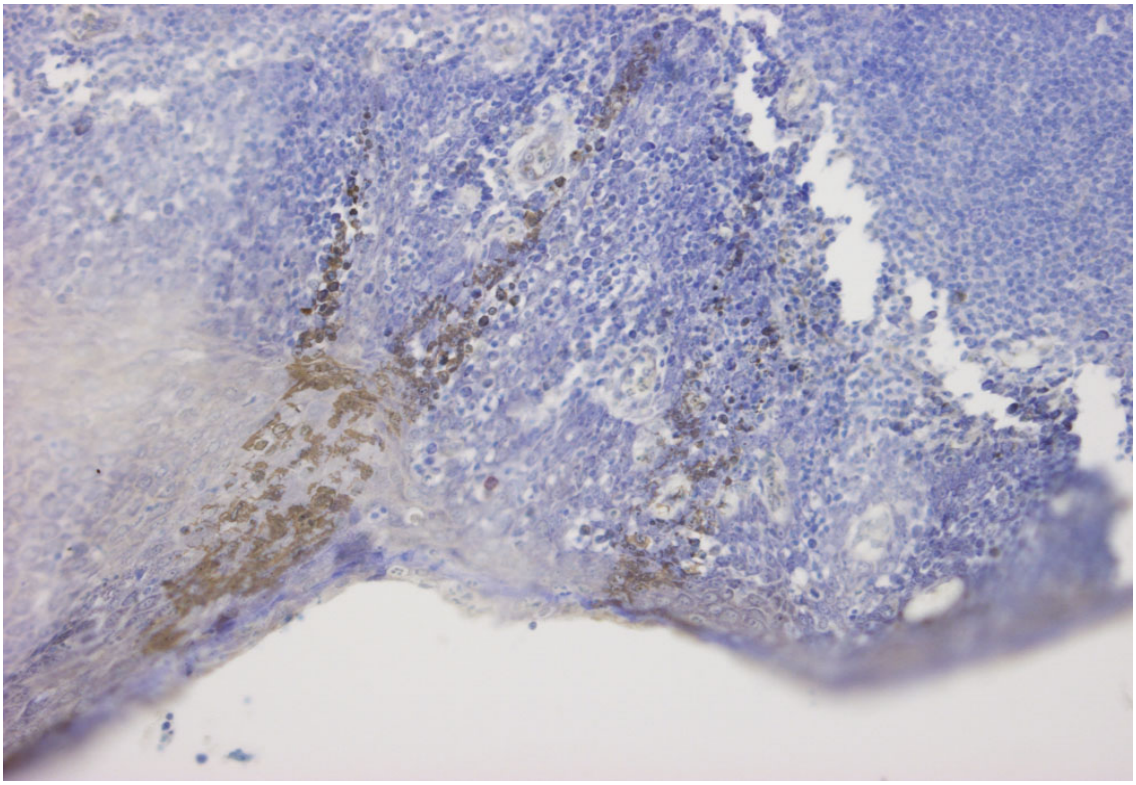


**16. ábra. Gingivakarcinóma, 20X, toluidinkék. Erős (4) ERA reakció (DAB - barna szín)**

DOI:10.14753/SE.2013.1854

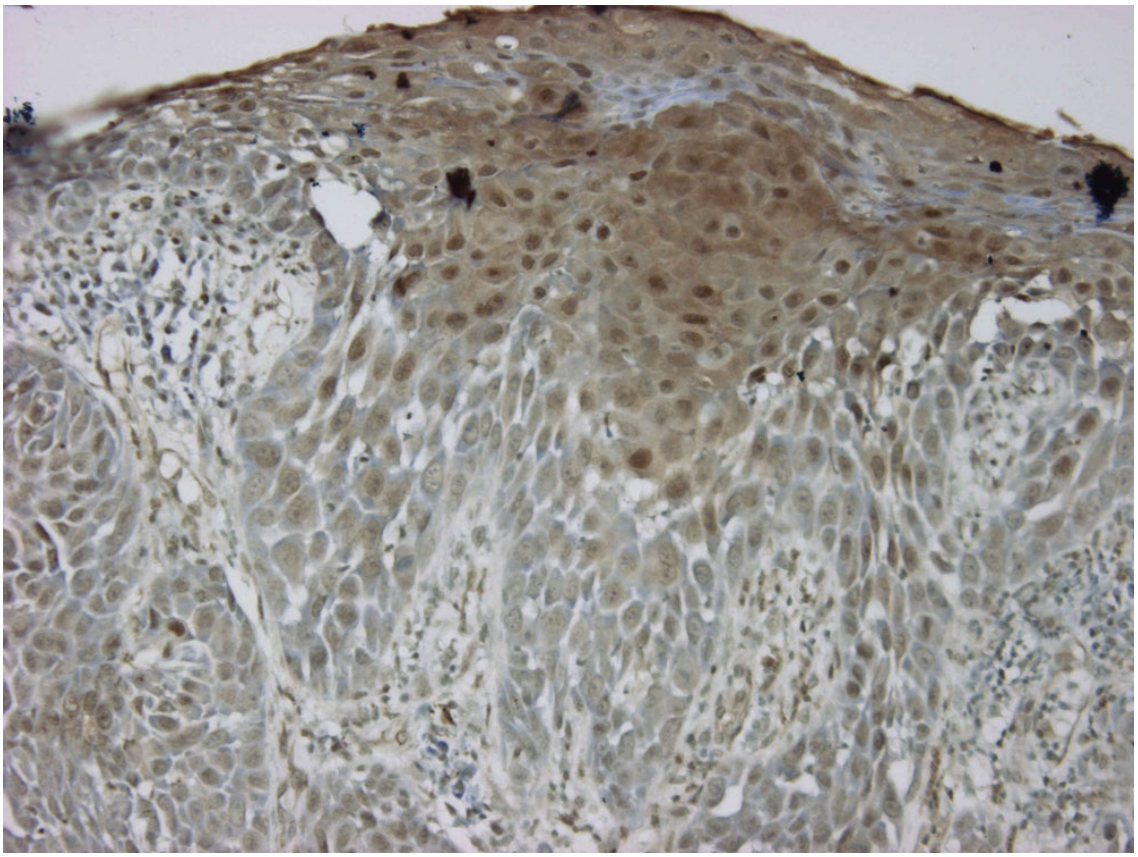


**17. ábra. Gingivakarcinóma, 40X, toluidinkék. Gyenge (2) ERB reakció (DAB - barna szín)**



**18. ábra. Gingivakarcinóma, 20X, toluidinkék. Közepes (3) ERB reakció (DAB -barna szín)**

DOI:10.14753/SE.2013.1854



**19. ábra. Gingivakarcinóma, 40X, toluidinkék. Erős (4) ERB reakció (DAB - barna szín)**

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 4. Eredmények

## *4.1. Epidemiológiai vizsgálatok*

### 4.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései

224 szövettanilag igazolt nyálmirigydaganatos beteg és 214, véletlenszerűen kiválasztott kontroll vett részt a vizsgálatban [51]. A 2-es típusú diabetes 22,8%-ban (51 eset) fordult elő a daganatos csoportban, és 6,5%-ban (14 eset) a kontrollok között (Khi-négyzet, p<0,001). Metabolikus szindrómát állapítottunk meg a daganatos betegek 31,3%-ában (70 eset), és a kontrollok 7,9%-ában (19 eset) (Khi-négyzet, p<0,001). A 224 nyálmirigydaganatos betegből tehát összesen 54,1%, azaz 121 bizonyult valamilyen szinten inzulinrezisztensnek, ugyanakkor a kontrollok között ez az arány csupán 14,5% volt, vagyis 33 eset (Khi-négyzet, p<0,001). A fentiek alapján a tumoros betegeket DM, MS és IR alcsoportokra osztottuk (5. táblázat).

5. táblázat. 2-es típusú Diabeteses (DM), Metabolikus szindrómás (MS), és összesítve Izulinrezisztens (IR) esetek száma a nyálmirigytumoros és kontroll esetek körében (p -Khi négyzet)

| | Nyálmirigytumoros esetek | Kontroll esetek | p |
|---|---|---|---|
| **DM** | **51 (22,8%)** | **14 (6,5%)** | p<0,001 |
| non-DM | 173 (77,2%) | 200 (93,5%) | |
| **MS** | **70 (31,3%)** | **19 (7,9%)** | p<0,001 |
| non-MS | 154 (68,7%) | 195 (92,1%) | |
| **IR** | **121 (54,1%)** | **33 (14,4%)** | p<0,001 |
| non-IR | 103 (45,9%) | 181 (85,6%) | |

#### *4.1.1.1. Metabolikus szindróma*

Az egyes faktorok előfordulási aránya ugyancsak jelentős különbséget mutatott a tumoros és a kontroll csoportot összevetve. Elhízást a tumoros betegek 45,5%-ában (102 eset), és a kontrollok 17,7%-ában (38 eset) találtunk (Khi-négyzet, p<0,001). Hipertóniásnak bizonyult a daganatos betegek közül 68,7% (154 eset), a kontrollok közül 33,6% (72 eset) (Khi-négyzet, p<0,001). A szérum triglicerid-szintje emelkedett volt a tumoros betegek 42,9%-ában (96 eset), míg a kontrollok 29,0%-ában (62 eset) (Khi-négyzet, p<0,01). A szérum HDL koleszterin-szint kórosan alacsony volt a daganatos betegek 36,2%-ánál (81 eset), és a kontrollok 30,3%-ánál (65 eset) (Khi-négyzet, p>0,05). Az éhomi vércukor

konzekvens, mérsékelt emelkedését (IFG) találtuk a tumorosok 17,0%-ában (38 eset), míg a kontrolloknál ez az arány 7,1% (15 eset) volt (Khi-négyzet, p<0,001) (6. táblázat).

6. táblázat. A metabolikus szindróma egyes tényezőinek előfordulási aránya a nyálmirigydaganatos és kontroll csoportban (p - Khi-négyzet próba)

| | Nyálmirigytumoros esetek | kontroll esetek | p |
|---|---|---|---|
| **Elhízás** | **102 (45,5%)** | **38 (17,7%)** | **p<0,001** |
| **Hipertónia** | **154 (68,7%)** | **72 (33,6%)** | **p<0,001** |
| **Emelkedett triglicerid** | **96 (42,9%)** | **62 (29,0%)** | **p<0,01** |
| Csökkent HDL koleszterin | 81 (36,2%) | 65 (30,3%) | p>0,05 |
| **Emelkedett éhomi vércukor (IFG)** | **38 (17,0%)** | **15 (7,1%)** | **p<0,001** |

### *4.1.1.2. Szív- és érrendszeri betegségek*

A kardiovaszkuláris betegségek aránya a tumoros betegeknél magasabb volt; 10,7% (24 eset) összevetve a kontrollokkal: 5,6% (12 eset), de ez a különbség nem volt szignifikáns (Khi-négyzet, p>0,05). A daganatos betegek inzulinrezisztens alcsoportjaiban is vizsgáltuk az atherosclerosis részjelenségeinek előfordulását, ami 3,6% volt a DM esetekben, illetve 5,3%-nak bizonyult az MS esetek körében, mindkettő magasabb volt a kontroll értéknél (0,9 illetve 0,5%), de a különbség nem volt szignifikáns (Fisher teszt, p>0,05) (7. táblázat).

7. táblázat. Kardiovaszkuláris betegségek (CV) előfordulása a nyálmirigytumoros és kontroll esetek körében (p - Khi négyzet, illetve Fisher-féle egzakt teszt)

| | Nyálmirigytumoros esetek | Kontroll esetek | p |
|---|---|---|---|
| CV | 24 (10,7%) | 12 (5,6%) | Khi-négyzet, p>0,05 |
| CV mentes esetek | 200 (89,3%) | 202 (94,4%) | |
| CV - DM esetek körében | 8 (3,6%) | 2 (0,9%) | Fisher teszt, p>0,05 |
| CV-mentes DM esetek | 43 (19,2%) | 12 (5,6%) | |
| CV - MS esetek körében | 12 (5,3%) | 1 (0,5%) | Fisher teszt, p>0,05 |
| CV-mentes MS esetek | 58 (25,9%) | 18 (8,4%) | |

### *4.1.1.3. Tumoros betegségek*

Más régiók primer tumorai szignifikánsan gyakoribbak voltak a nyálmirigydaganatos csoportban (17,8%) a kontrollokkal összehasonlítva (8,4%) (Khi-négyzet, p<0,01). Más régiók malignus tumorai a nyálmirigytumoros csoportban szintén szignifikánsan gyakrabban fordultak elő mint a kontrolloknál (8,9% vs. 2,8%; Khi-négyzet, p<0,05) (8. táblázat).

8. táblázat. Más régiók primer tumorainak (összes és malignus) előfordulása a nyálmirigydaganatos betegek és kontrollok körében (p - Khi-négyzet próba)

| Más régiók primer tumorai | Nyálmirigytumoros esetek | Kontroll esetek | p (Khi-négyzet próba) |
|---|---|---|---|
| **Összes tumor** | **40 (17,8%)** | **18 (8,4%)** | **p<0,01** |
| **Malignus tumor** | **20 (8,9%)** | **6 (2,8%)** | **p<0,05** |

A nyálmirigytumoros DM és MS alcsoportokat összesítve kapott IR csoportot összehasonlítva a nyálmirigydaganatos betegek normoglikémiás csoportjával kiderült, hogy az inzulinrezisztens csoportban szignifikánsan magasabb a más régiók primer tumorainak aránya, mint a normoglikémiás nyálmirigytumorosok között (13,4%, illetve 4,5%; Khi-négyzet, p<0,01). Ugyanitt a malignus tumorok előfordulása is szignifikánsan gyakoribbnak adódott a nyálmirigytumoros betegek IR alcsoportjában a normoglikémiás nyálmirigytumoros betegekhez képest (7,1%, illetve 1,8%; Khi-négyzet, p<0,05) (9. táblázat).

9. táblázat. Más régiók primer tumorainak (összes és malignus) előfordulása a nyálmirigydaganatos betegek inzulinrezisztens (IR) és normoglikémiás csoportjában (p - Khi-négyzet próba)

| Más régiók primer tumorai | IR - nyálmirigytumoros | Normoglikémiás - nyálmirigytumoros | P (Khi-négyzet próba) |
|---|---|---|---|
| **Összes tumor** | **30 (13,4%)** | **10 (4,5%)** | **p<0,01** |
| **Malignus tumor** | **16 (7,1%)** | **4 (1,8%)** | **p<0,05** |

### *4.1.1.4. Dohányzás és Alkoholfogyasztás*

A dohányosok aránya a nyálmirigydaganatos csoportban 48,2% volt, míg a kontrollok körében 36,9%, a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (Khi-négyzet, p<0,01). A rendszeresen alkoholt fogyasztók aránya valamelyest magasabb volt a nyálmirigytumoros csoportban (35,7%), mint a kontrollok körében (28,5%), azonban ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (Khi-négyzet, p>0,05) (10. táblázat).

10. táblázat. A dohányos és mérsékelten alkoholizáló betegek aránya a nyálmirigydaganatos betegek és a kontrollok körében (p - Khi-négyzet próba)

| | Nyálmirigytumoros esetek | Kontroll esetek | p (Khi négyzet próba) |
|---|---|---|---|
| **Dohányzók** | **108 (48,2%)** | **79 (36,9%)** | **p<0,05** |
| Alkoholfogyasztók | 80 (35,7%) | 61 (28,5%) | p>0,05 |

A nyálmirigytumoros IR alcsoportban a dohányzás aránya alacsonyabb volt a normoglikémiás nyálmirigytumoros alcsoportban találtnál, ami szignifikáns különbségnek bizonyult (20,5% vs. 27,7%; Khi-négyzet, p<0,01). A nyálmirigytumorosok IR alcsoportjában az alkoholt fogyasztók aránya is alacsonyabb volt, mint a normoglikémiás nyálmirigytumorosok körében, de ez a különbség nem volt szignifikáns (17,0% illetve 18,7%; Khi-négyzet, p>0,05) (11. táblázat).

11. táblázat. A dohányos és mérsékelten alkoholizáló betegek aránya a nyálmirigy-daganatos betegek IR és normoglikémiás alcsoportjaiban (p - Khi négyzet próba)

| | IR - nyálmirigytumoros | Normoglikémiás - nyálmirigytumoros | p (Khi-négyzet próba) |
|---|---|---|---|
| **Dohányzók** | **46 (20,5%)** | **62 (27,7%)** | **p<0,01** |
| Alkoholfogyasztók | 38 (17,0%) | 42 (18,7%) | p>0,05 |

#### *4.1.1.6. Kormegoszlás*

A kormegoszlást tekintve a tumoros és a kontroll csoport betegei között nem volt jelentős különbség. Átlagéletkoruk 51,2±10,4 illetve 50,8±10,9 év volt. Ennek ellenére, a nyálmirigydaganatosok közül a DM és MS alcsoportban az átlagéletkor magasabb volt (60,4±11,5, illetve 55,6±10,6 év) mint a normoglikémiás alcsoportban (46,9±10,1 év). A különbség nem volt szignifikáns (Mann-Whitney, $p>0,05$).

### 4.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései

608 újonnan felfedezett és szövettanilag igazol szájüregi laphámrákos esetet vizsgáltunk [124], közülük 466 volt férfi, 142 nő, a férfi-nő arány 4,38:1-nek adódott. A rákos nők átlagéletkora az első diagnóziskor szignifikánsan magasabb volt, mint a rákos férfiaké (63,6±14,5 év vs. 56,6±12,0 év; Mann-Whitney, $p<0,01$). Az alkoholbevitel alapján három csoportot különböztettünk meg (Absztinens, Mérsékelt és Excesszív fogyasztók). Az emelkedett vércukorszintet mutató csoportokat (IFG, DM) inzulinrezisztenseknek tekintettük (IR), és összevontuk a statisztikai értékelés során (12. és 13. táblázat).

12. táblázat. A szájüregi tumoros férfiak és kontrolljaik alkoholfogyasztása és vércukorszintje

| Férfiak | | Tumoros | Kontroll |
|---|---|---|---|
| Alkohol | Absztinens | 238 (51,1%) | 202 (76,5%) |
| | Mérsékelt | 33 (7,1%) | 14 (5,3%) |
| | Excesszív | 195 (41,8%) | 48 (18,2%) |
| Vércukor | Normál | 233 (50,0%) | 132 (50%) |
| | IR | 233 (50,0%) | 132 (50%) |
| Életkor | | 56,6 (28-98) | 56,4 (16-83) |

13. táblázat. A szájüregi tumoros nők és kontrolljaik alkoholfogyasztása és vércukorszintje

| Nők | | Tumoros | Kontroll |
|---|---|---|---|
| Alkohol | Absztinens | 120 (84,5%) | 133 (93,7%) |
| | Mérsékelt | 4 (2,8%) | 6 (4,2%) |
| | Excesszív | 18 (12,7%) | 3 (2,1%) |
| Vércukor | Normál | 59 (41,5%) | 82 (57,7%) |
| | IR | 83 (58,5%) | 60 (42,3%) |
| Életkor | | 63,6 (28-89) | 63,1 (20-84) |

#### 4.1.2.1. Alkoholfogyasztás

A rákos férfi csoportban a betegek csaknem fele (41,8%) túlzott alkoholfogyasztó volt, a mérsékelt ivók kisebbségben voltak (7,1%). A férfi kontrollok között sziginifikánsan több absztinenst találtunk (76,5% vs. 51,1%; Khi-négyzet p<0,001), de az excesszív ivók itt is többségben voltak. A mérsékelt ivók aránya mindkét csoportban alacsonynak adódott (5,3% és 7,1%) (14. táblázat). Férfiaknál a túlzott alkoholfogyasztás erős rizikótényezőnek bizonyult a szájüregi rák tekintetében (OR:2,2), a mérsékelt alkoholfogyasztás csekély mértékben emelte a rákkockázatot (OR:1,4).

14. táblázat. Szájüregi tumoros férfiak és kontrolljaik alkoholfogyasztása. (p - Khi négyzet próba)

| Férfiak | Tumoros | Kontroll | p | OR |
|---|---|---|---|---|
| **Absztinens** | **238 (51,1%)** | **202 (76,5%)** | **<0,001** | |
| Mérsékelt | 33 (7,1%) | 14 (5,3%) | >0,05 | 1,4 |
| **Excesszív** | **195 (41,8%)** | **48 (18,2%)** | **<0,001** | **2,2** |

A tumoros nők körében a rendszeres alkoholfogyasztás szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rákos férfiaknál (15,5% vs. 48,9%; Khi-négyzet p<0,01). Ebben a csoportban az excesszív alkoholfogyasztás dominált, amely szignifikánsan magasabb volt, mint a női kontrollok körében (12,7% vs. 2,1%; Khi-négyzet, p<0,05). A mérsékelt ivók aránya alacsony volt a tumoros és kontroll nők körében egyaránt (2,8% és 4,2%). A női kontrollok körében a túlzott és a mérsékelt alkoholfogyasztás egyaránt ritka volt (2,1% illetve 4,2%) (15. táblázat). Nőknél a túlzott alkoholfogyasztás erős rizikótényezőnek bizonyult a szájüregi rák tekintetében (OR:3,6), de a mérsékelt alkoholfogyasztás csökkentette a rákkockázatot (OR:0,7).

15. táblázat. Szájüregi tumoros nők és kontrolljaik alkoholfogyasztása. (p - Khi négyzet próba)

| Nők | Tumoros | Kontroll | p | OR |
|---|---|---|---|---|
| **Absztinens** | **120 (84,5%)** | **133 (93,7%)** | **<0,05** | |
| Mérsékelt | 4 (2,8%) | 6 (4,2%) | >0,05 | 0,7 |
| **Excesszív** | **18 (12,7%)** | **3 (2,1%)** | **<0,05** | **3,6** |

#### 4.1.2.2. *Vércukorszint*

A rákos és a kontroll férfiak esetében az emelkedett vércukorszint (IR) előfordulása egyenlő arányú volt (50,0%) (16. táblázat). Ugyanakkor a rákos nők körében az emelkedett vércukorszint szignifikánsan magasabb volt a kontrollnál (58,5% vs. 42,3%) (Khi-négyzet, p<0,01) (OR:1,6), így az emelkedett vércukorszint a szájüregi rák rizikófaktorának bizonyult nők körében (17. táblázat).

DOI:10.14753/SE.2013.1854

16. táblázat. Szájüregi tumoros férfiak és kontrolljaik vércukorszintje (p - Khi négyzet próba)

| Férfiak | Tumoros | Kontroll | p |
|---|---|---|---|
| N | 233 (50%) | 132 (50%) | 1 |
| IR | 233 (50%) | 132 (50%) | |

17. táblázat. Szájüregi tumoros nők és kontrolljaik vércukorszintje (p - Khi négyzet próba)

| Nők | Tumoros | Kontroll | p |
|---|---|---|---|
| N | 59 (41,5%) | 82 (57,7%) | <0,01 |
| IR | 83 (58,5%) | 60 (42,3%) | |

#### *4.1.2.3.* Menopauza

Csaknem az összes rákos nőbeteg túl volt a menopauzán (96%), míg a korban illesztett kontrolloknál 24% még hormonálisan aktív volt (Khi-négyzet, $p<0,05$). A tumoros nők átlagéletkora a menopauza idején szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrolloknál 45,4±9,8 év vs. 51,3±11,8 év (Mann-Whitney, $p<0,05$). A hormonpótló kezelés (HRT) mindkét csoportban ritkán fordult elő, mindössze 2 esetben a tumoros, és 3 esetben a kontroll csoportban. A kezelés időtartama 1,5-2 év között volt.

### 4.1.3. Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései

Összesen 2660 újólag diagnosztizált és szövettanilag igazolt orális laphámsejtes karcinómát vizsgáltunk [125]. A betegek közül 2130 volt a férfi és 530 nő (4:1). A női OC-betegek átlagéletkora a felvételkor szignifikánsan magasabb volt a férfiakkal összehasonlítva (18. táblázat). A daganatlokalizációt figyelembe véve a gingivarákos nőbetegek átlagéletkora volt a legmagasabb. A gingivarákos férfi betegek átlagéletkora alig volt magasabb az összes férfi OC-esethez viszonyítva. A legalacsonyabb átlagéletkort a sublingualis karcinómás esetek körében tapasztaltuk férfiakra és nőkre vonatkozóan egyaránt.

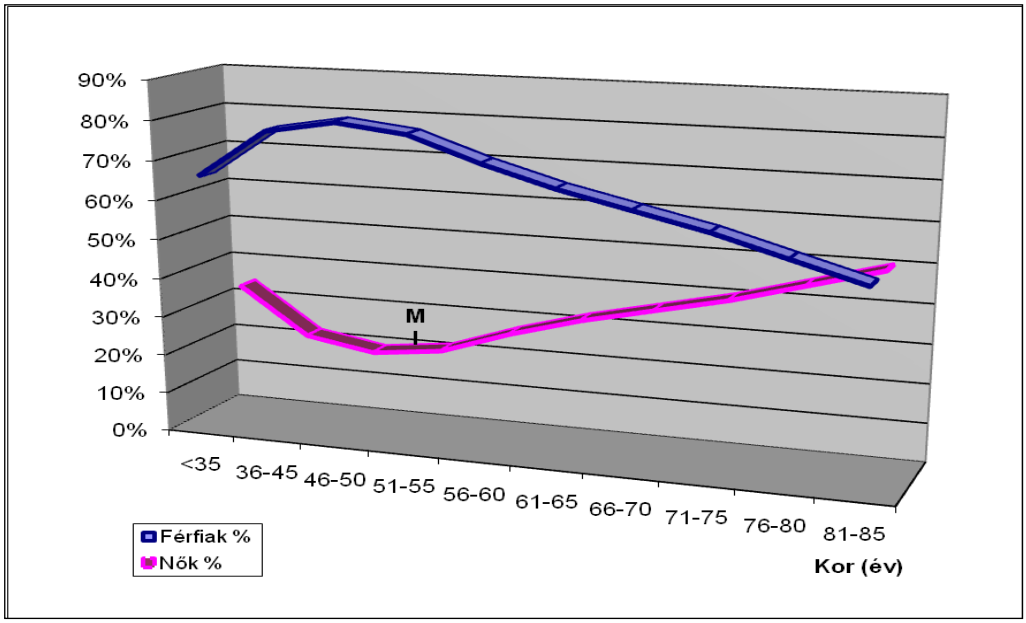
18. táblázat. A szájüregi laphámrákos betegek átlagéletkora és annak szórása a tumor diagnosztizálásának időpontjában és a fiatal rákos betegek aránya (p - Mann-Whitney)

| | Férfiak | Nők | p |
|---|---|---|---|
| Szájüregi rákos esetek (év) | 55,1±10,8 | 63,5±10,9 | p < 0,001 |
| Gingivarák (év) | 56,9±11,1 | 66,9±11,4 | p <0,01 |
| Sublingualis rák (év) | 54,7±10,9 | 56,5±10,1 | p < 0,05 |
| Fiatal OC esetek aránya (<35 év) | 16,5% | 4,6% | p < 0,001 |

DOI:10.14753/SE.2013.1854

### *4.1.3.1. Férfi-Nő arány*

A szájüregi laphámrákos betegek között a férfi-nő arány változása az életkor függvényében az 20. ábrán sematikusan látható. A 30 év alatti fiatal betegekre vonatkozóan közel 2:1 a férfiak és nők aránya, vagyis ebben a korcsoportban jóval kisebb a férfi dominancia. A 36–55 év közötti OC-esetekben már igen magas a férfi-nő arány (4:1). Ötvenéves kor után, ami nőknél az átlagos menopauzának (M) felel meg, a férfiakkal összevetve a nők aránya lassan, majd 60 éves kor után meredekebben emelkedik (20. ábra).

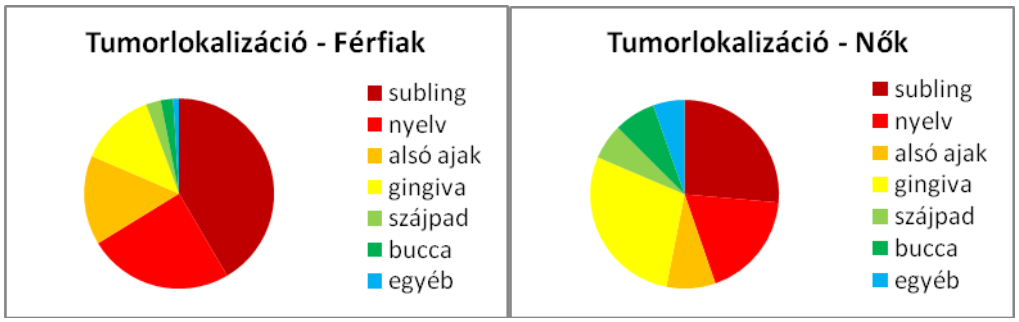



**20. ábra. A férfi-nő arány alakulása az életkor függvényében sematikusan M - a menopauza átlagos időpontja**

### *4.1.3.2. Tumorlokalizáció*

A férfi OC-esetek között a leggyakoribb tumorlokalizáció a sublingualis régió volt (41,6%). Ezt követik csökkenő arányban a nyelv (24,6%), az alsó ajak (15,3%), a gingiva (12,9%), a szájpadlás (2,5%), a bucca (2,1%) és a többi ritka lokalizációk (1,0%). A nőbetegekre vonatkozóan a tumorlokalizáció gyakorisági sorrendje a férfiaktól eltérően alakult. A leggyakoribb a gingivarák volt (28,3%), ezt követte sorrendben a nyelv alatti régió (26,4%), a nyelv (18,3%), az alsó ajak (8,4%), a bucca (7,1%), a szájpadlás (6,1%) és más ritka tumorlokalizációk (5,4%) (21. ábra).

DOI:10.14753/SE.2013.1854




**21. ábra. A tumorlokalizációk megoszlása a férfi és női betegek körében. Feltűnő különbség, hogy nők körében a gingivarák a leggyakoribb, míg férfiaknál csak 4. helyen áll (Khi-négyzet p<0,01).**

### *4.1.3.3. Dohányzás és alkoholfogyasztás*

A férfi és női OC-betegek körében a dohányosok aránya szignifikánsan magasabb volt összehasonlítva a férfi és női kontrollokkal (OR=2,67; OR=2,15; Khi-négyzet próba, p<0,01) (19. táblázat). A dohányosok aránya a sublingualis karcinómás esetekben volt a legmagasabb OC-s férfiak és nők körében egyaránt, itt a dohányzás kiemelkedően erős rizikótényezőnek adódott (OR=4,83; OR=5,07). A gingivakarcinómás esetekben a dohányosok aránya jóval alacsonyabb volt, olyannyira, hogy a dohányzás nem volt erős rizikótényező a női gingivarákosok körében (OR=1,34, Khi-négyzet p>0,05).

19. táblázat. A dohányzás gyakorisága a szájüregi laphámrákos és kontrollesetek körében (p - Khi-négyzet próba)

| | Férfiak | | | Nők | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dohányos | p | OR | Dohányos | p | OR |
| Kontroll | 53,0% | | | 38,3% | | |
| Összes OC | **75,1%** | **<0,01** | **2,67** | **57,2%** | **<0,01** | **2,15** |
| Sublingualis rák | **84,5%** | **<0,01** | **4,83** | **75,9%** | **<0,01** | **5,07** |
| **Gingivális rák** | **68,2%** | **<0,05** | **1,90** | 45,4% | >0,05 | 1,34 |

Az OC-s férfiak között a betegek közel fele rendszeres alkoholfogyasztó volt, kisebb hányaduk mérsékelt, többségük túlzott mennyiségű italozásról számolt be (20. táblázat). A férfi kontrollcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az alkoholfogyasztók aránya, ezek nagy többsége azonban jelentős mennyiséget vallott be. A férfiak körében az alkoholfogyasztás jelentős OC-rizikófaktornak bizonyult (OR=3,43).

Az OC-s nők csoportjában a rendszeres alkoholfogyasztók aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a férfi OC-esetekkel összehasonlítva (12% vs. 47,7%; Khi-négyzet próba, p<0,01). A rendszeresen alkoholizáló OC-s nők körében dominált a túlzott alkoholfogyasztás. A női kontroll esetek között a rendszeresen alkoholizálók aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az OC csoportnál (5,5% vs. 12%; Khi-négyzet próba, p<0,05), és fele-fele arányban regisztráltunk mérsékelt és túlzott alkoholfogyasztókat (2,7% vs. 2,8%). A rendszeres, túlzott

alkoholizálás jelentős OC-rizikófaktornak bizonyult nők körében (OR=3,52), míg a mérsékelt alkoholfogyasztás nem mutatott szoros kapcsolatot a tumorok gyakoriságával (OR=1,04).

20. táblázat. Az alkoholfogyasztás mértéke a tumoros és kontroll esetek körében (p - Khi-négyzet próba)

| | Az alkoholfogyasztás gyakorisága | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Kontroll | OC | P | OR |
| Férfiak | | | | |
| **Összes alkoholfogyasztó** | **21,0%** | **47,7%** | **<0,01** | **3,43** |
| **Mérsékelt alkoholfogyasztó** | **3,4%** | **6,6%** | **<0,05** | **2,01** |
| **Túlzott alkoholfogyasztó** | **17,6%** | **41,1%** | **<0,01** | **3,27** |
| **Nők** | | | | |
| **Összes alkoholfogyasztó** | **5,5%** | **12,0%** | **<0,05** | **2,34** |
| Mérsékelt alkoholfogyasztó | 2,7% | 2,8% | >0,05 | 1,04 |
| **Túlzott alkoholfogyasztó** | **2,8%** | **9,2%** | **<0,01** | **3,52** |

A tumor intraorális lokalizációját tekintve az alkoholfogyasztás jelentős rizikófaktornak bizonyult sublingualis daganatok esetében, mindkét nemben (OR=5,22; OR=4,4, Khi-négyzet próba, p<0,01, illetve p<0,001) (21. táblázat). A gingivarákos férfi betegek körében a rendszeres alkoholfogyasztók aránya hasonlóan alakult, mint az összes OC-s férfi betegnél. A női gingivakarcinómás esetekben az alkoholizálás némileg gyengébb rizikófaktornak bizonyult összehasonlítva a teljes női OC-csoporttal. A férfi és női OC-csoportban a nem dohányzó, nem alkoholizáló (NDNA) betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollok körében (22. táblázat). A tumorlokalizációk függvényében vizsgálva, a legmagasabb NDNA-arányt a gingivakarcinómás férfi- és női csoportokban figyeltük meg. A gingivakarcinómás férfiak között az NDNA-esetek aránya közel egyharmad résznek bizonyult (29,4%), míg a gingivakarcinómás nők körében az esetek több mint fele (54,5%) NDNA-nak volt tekinthető.

21. táblázat. Az alkoholfogyasztók aránya a szájüregi rákos és kontroll esetek körében lokalizáció szerint (p - Khi-négyzet próba)

| | Férfiak | | | Nők | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Alkoholfogyasztók | p | OR | Alkoholfogyasztók | p | OR |
| Kontroll | 21,0% | | | 5,5% | | |
| Összes OC | **47,7%** | **<0,01** | **3,43** | **12,0%** | **<0,05** | **2,34** |
| Sublingualis rák | **58,1%** | **<0,01** | **5,22** | **20,4%** | **<0,001** | **4,40** |
| Gingiválís rák | **46,7%** | **<0,01** | **3,30** | 11,3% | >0,05 | 2,19 |

DOI:10.14753/SE.2013.1854

22. táblázat. A nem dohányzó–nem alkoholizáló (NDNA) esetek aránya az OC- és kontroll esetek körében, lokalizáció szerint (p - Khi-négyzet próba)

| | Férfiak | | | Nők | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | NDNA | p | OR | NDNA | p | OR |
| Kontroll | 44,1% | | | 60,00% | | |
| Összes OC | **20,1%** | **<0,01** | **0,32** | **42,8%** | **<0,05** | **0,50** |
| Sublingualis rák | **14,3%** | **<0,01** | **0,21** | **24,1%** | **<0,05** | **0,21** |
| Gingiválís rák | **29,4%** | **<0,05** | **0,53** | 54,5% | >0,05 | 0,80 |

### *4.1.3.4. Emelkedett vércukorszint*

A férfi OC-csoportban az emelkedett éhomi vércukorszint (Impaired fasting glukóz level, IFG) előfordulása hasonlóan alakult, mint a kontrollcsoportban (23. táblázat). A női OC-esetek körében viszont az IFG aránya szignifikánsan magasabb volt, mint a női kontroll esetek között (Khi-négyzet próba, p<0,05), vagyis az IFG OC-rizikófaktornak bizonyult (OR=1,51-1,71). Sublingualis rákos férfiak között az IFG-arány hasonlóan alakult, mint a férfi kontrollok és az összes rákos férfi esetében, viszont az IFG-arány mérsékelten emelkedett volt a gingivarákos férfiak csoportjában. A vizsgálatok alapján az IFG férfiak körében nem bizonyult szignifikáns rizikófaktornak sem a sublingualis, sem a gingiválís karcinómára vonatkozóan (OR=0,96-1,19). Ezzel szemben nők körében az IFG rizikófaktornak bizonyult sublingualis rákokra vonatkozóan, és még erősebb rizikófaktor volt gingivarákos esetekben.

23. táblázat. Az emelkedett vércukorszint gyakorisága az OC- és kontroll esetek körében, lokalizáció szerint (p - Khi-négyzet próba)

| | Férfiak | | | Nők | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | IFG | p | OR | IFG | p | OR |
| Kontroll | 52,50% | | | 43,50% | | |
| Összes OC | 51,90% | >0,05 | 0,98 | **55,40%** | **<0,05** | **1,61** |
| Sublingualis rák | 51,60% | >0,05 | 0,96 | **53,70%** | **<0,05** | **1,51** |
| Gingiválís rák | 56,80% | >0,05 | 1,19 | **56,90%** | **<0,05** | **1,71** |

### *4.1.3.5. Menopauza*

Csaknem valamennyi női OC-beteg már túlesett a menopauzán, miközben az azonos korcsoportba tartozó női kontroll esetek negyed része még hormonálisan aktív periódusban volt (Khi-négyzet próba, p<0,01) (24. táblázat). A menopauza idején a női OC-betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollokkal összehasonlítva (Mann-Whitney, p<0,01). A korai menopauza (<45 év) szignifikánsan nagyobb arányú volt az OC-s

nők körében, mint a kontrolloknál (Khi-négyzet próba, p<0,05). A női OC-betegek anamnézisében a hysterectomia és/vagy ovariectomia szignifikánsan gyakoribb volt a kontrollokkal összehasonlítva (Khi-négyzet próba, p<0,05). Megállapítható, hogy a korai menopauza, illetve a hormonális aktivitást lecsökkentő műtétek erős rizikótényezők nők körében az OC szempontjából (OR=2,4 mindkét esetben), míg a késő menopauza kedvezően hatott a rákrizikóra (OR=0,56). A posztmenopauzális hormonterápia (HRT) viszonylag ritka volt az OC- és a kontrollcsoportban egyaránt (6,5% és 8,4%), a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (Khi-négyzet próba, p>0,05) de rizikó szempontjából kedvezőnek adódott (OR=0,76). A hormonpótlás viszonylag rövid volt, az OC-csoportban átlagosan 1,6 év, a kontrollcsoportban pedig 1,9 év.

24. táblázat. A szájüregi laphámrákos és kontroll nőbetegek menopauzális adatai (p* - Khi-négyzet próba; p** - Mann-Whitney teszt)

| | kontroll | OC | p | OR |
|---|---|---|---|---|
| Posztmenopauzális esetek | **74,00%** | **98,00%** | **<0,01*** | |
| Menopauzális átlagéletkor | **50,9±10,8 év** | **43,5±9,4 év** | **<0,01**** | |
| Korai menopauza (<45 éves kor) | **16,00%** | **31,40%** | **<0,05*** | **2,40** |
| Késői menopauza (>51 éves kor) | **23,10%** | **14,30%** | **<0,05*** | **0,56** |
| Hysterectomia és/vagy ovariectomia | **18,40%** | **35,10%** | **<0,05*** | **2,40** |
| Hormonpótló kezelés (HRT) | 8,40% | 6,50% | >0,05* | 0,76 |

### 4.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban

Két periódusban, 1985. január 1-től 1986. december 31-ig, illetve 2004. január 1-től 2005. december 31-ig terjedő időszakokban szájüregi rákos eseteket és tumormentes kontrollokat vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján [126]. A vizsgálat első fázisában, 1985. január 1. és 1986. december 31. között, 460, szövettanilag igazolt szájüregi laphámrákos esetet és 350 tumormentes kontrollt vontunk be. A vizsgálat második fázisában, 2004. január 1. és 2005. december 31. között, 550 szájüregi rákos esetet és 450 tumormentes kontrollt vizsgáltunk (25. táblázat).

25. táblázat. A tumoros és kontroll betegek nemenkénti megoszlása és életkora az első és második fázisban

| | | férfiak | kor | nők | kor | férfi-nő arány |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 fázis | tumoros | 392 | 55,6 év (28-91) | 68 | 62,2 év (32-82) | 5,8 |
| | kontroll | 298 | 55,0 év (24-82) | 52 | 61,9 év (28-86) | |
| 2. fázis | tumoros | 433 | 54,1 év (29-79) | 117 | 63,5 év (30-85) | 3,7 |
| | kontroll | 363 | 54,4 év (25-90) | 87 | 63,1 év (26-88) | |

#### *4.1.4.1. Férfi-Nő arány*

A húszéves periódus során a szájüregi rákos esetek férfi túlsúlya szignifikánsan csökkent, a férfi-nő arány 5,8:1 -ről 3,7:1-re változott (Khi-négyzet, $p<0,05$).

#### *4.1.4.2. Kormegoszlás*

Mindkét fázisban szignifikánsan magasabb volt a szájrákos nőbetegek átlagéletkora (Mann-Whitney teszt, $p<0,05$). Az első fázisban talált 62,2±10,9 éves női átlagéletkor 63,5±11,7 évre emelkedett a második fázisban. A férfi rákos esetek átlagéletkora az első fázisban szignifikánsan alacsonyabb volt a nőkénél (55,6±10,0 év vs. 62,2±10,9 év; Mann-Whitney, $p<0,05$), és további nem szignifikáns csökkenést mutatott (55,6±10,0 év vs. 54,1±9,9 év) a második fázisban. A férfibetegek a második fázisban is szignifikánsan fiatalabbnak adódtak a nőknél (54,1±9,9 év vs. 63,5±11,7 év; Mann-Whitney, $p<0,05$) Ezen adatok alapján megállapítható, hogy a szájüregi rákos esetek között a férfi és női átlagéletkorok különbsége emelkedő tendenciát mutat. Fiatal, (40 éven aluli) esetek nők körében ritkán fordultak elő, az első fázisban a betegek 4,5%-át, a másodikban a betegek 3,9%-át tették ki (Khi-négyzet próba, $p<0,05$). A hasonló korú férfi rákos esetek aránya mindkét fázisban szignifikánsan magasabb volt, és enyhe növekedést mutatott (8,1% az első, és 8,6% a második fázisban, Khi-négyzet próba, $p<0,05$).

#### *4.1.4.3. Tumorlokalizáció*

Az első fázisban a férfiak körében az alsó ajak volt a leggyakoribb lokalizáció (35,0%). Ezt követte a sublingualis tájék (25,8%), a nyelv (17,9%) és a gingiva (11,3%). A fennmaradó 10%-ot a ritkább lokalizációk (bucca, szájpad, felső ajak, uvula) együttesen tették ki. A második fázisban a férfi betegek között a sublingualis lokalizáció előretörése (41,6%) feltűnő változást jelentett (Khi-négyzet próba, $p<0,05$). Ezt követte a nyelv (24,6%), és jelentősen lecsökkent az alsó ajak rák aránya (15,8%) (Khi-négyzet próba, $p<0,05$). A gingiválís karcinómák aránya a férfiak körében viszonylag alacsony maradt (13,0%), de enyhén emelkedő tendenciát mutatott.

Az első fázisban a női betegek között leggyakoribbnak a gingiválís tumorlokalizációt találtuk (23,9%) ami szignifikánsan magasabb volt, mint férfiak esetében (Khi-négyzet próba, $p<0,05$). Ezt követte gyakoriságban az alsó ajak (18,5%), a sublingualis tájék (14,1%) és a nyelv (13,8%) tumor. A második fázisban a női betegek körében továbbra is a gingiválís lokalizáció maradt az első helyen, és emelkedést mutatott (28,3%). Szorosan követte a sublingualis tájék (26,7%) és a nyelv tumor (23,9%). Ugyanakkor az alsó ajak rákok aránya a nők körében is jelentősen csökkent (8,9%) (Khi-négyzet próba, $p<0,05$). (26. táblázat).

26. táblázat. Szájüregi daganatok megoszlása lokalizáció szerint az első és a második fázisban, a Férfi és Női betegek körében. (100% - összes tumor, p - Khi-négyzet próba)

| | Férfiak | | | Nők | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Lokalizáció | 1. Fázis | 2. Fázis | p | 1. Fázis | 2. Fázis | p |
| Alsó ajak | **35,0%** | **15,8%** | **<0,05** | **18,5%** | **8,9%** | **<0,05** |
| Subligualis | **25,8%** | **41,6%** | **<0,05** | **14,1%** | **26,7%** | **<0,05** |
| Nyelv | 17,9% | 24,6% | >0,05 | **13,8%** | **23,9%** | **<0,05** |
| Gingiva | 11,3% | 13,0% | >0,05 | 23,9% | 28,3% | >0,05 |

#### *4.1.4.4. Dohányzás*

A tumormentes férfi kontroll esetek között az első fázisban talált 57,5%-ról a dohányosok aránya a második fázisban 50,7%-ra csökkent (Khi-négyzet próba, p<0,05). A tumoros esetek között a dohányosok aránya szignifikánsan magasabb volt (77,5% az első, 73,5% a második fázisban) (Khi-négyzet próba, p<0,05), és hasonlóan csökkenő tendenciát mutatott, ami azonban nem volt szignifikáns mértékű.

A tumormentes női kontrollok körében a dohányosok aránya szignifikánsan csökkent (44,4% az első, 36,3% a második fázisban Khi-négyzet próba, p<0,05). Ugyanígy csökkent a dohányosok aránya a tumoros nők körében is (53,2% az első, 48,1% a második fázisban) de a változás itt nem volt szignifikáns (27. táblázat).

#### *4.1.4.5. Alkoholfogyasztás*

A férfi tumormentes kontroll esetek körében a rendszeres ivók aránya szignifikánsan csökkent: 36,6% volt az első és 16,3% a második fázisban (Khi-négyzet próba, p<0,05). A férfi rákos esetek között a rendszeresen ivók aránya szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhoz viszonyítva (Khi-négyzet próba, p<0,05). Azonban a férfi rákos esetek körében is szignifikánsan csökkent a rendszeres ivók aránya a húsz éves periódus során; 61,7% volt az első, 46,7% a második fázisban (Khi-négyzet próba, p<0,05).

A tumormentes nők körében az alkoholfogyasztás mindkét fázisban vizsgálva hasonlóan alacsony volt (4,0% az első, 3,9% a második fázisban). A tumoros nők között a rendszeres ivók aránya a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb volt, és minimális emelkedést mutatott; (10,5% volt az első, 11,5% a második fázisban, Khi-négyzet próba, p<0,05 mindkét értékre). A nők esetében a tumoros és kontroll esetek körében sem változott szignifikánsan a rendszeres ivók aránya a húsz éves periódusban (27. táblázat).

27. táblázat. A dohányzás és alkoholfogyasztás aránya az első és második fázisban, a férfi és női páciensek körében (p - Khi-négyzet próba)

| | Férfiak | | p | Nők | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dohányzás | 1. Fázis | 2. Fázis | | 1. Fázis | 2. Fázis | |
| Tumoros | 77,5% | 73,5% | >0,05 | 53,2% | 48,1% | >0,05 |
| Kontroll | **57,5%** | **50,7%** | **<0,05** | **44,4%** | **36,3%** | **<0,05** |
| p | **<0,05** | **<0,05** | | **<0,05** | **<0,05** | |
| Alkoholfogyasztás | 1. Fázis | 2. Fázis | | 1. Fázis | 2. Fázis | |
| Tumoros | **61,7%** | **46,7%** | **<0,05** | 10,5% | 11,5% | >0,05 |
| Kontroll | **36,6%** | **16,3%** | **<0,05** | 4,0% | 3,9% | >0,05 |
| p | **<0,05** | **<0,05** | | **<0,05** | **<0,05** | |

## *4.2. Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata*

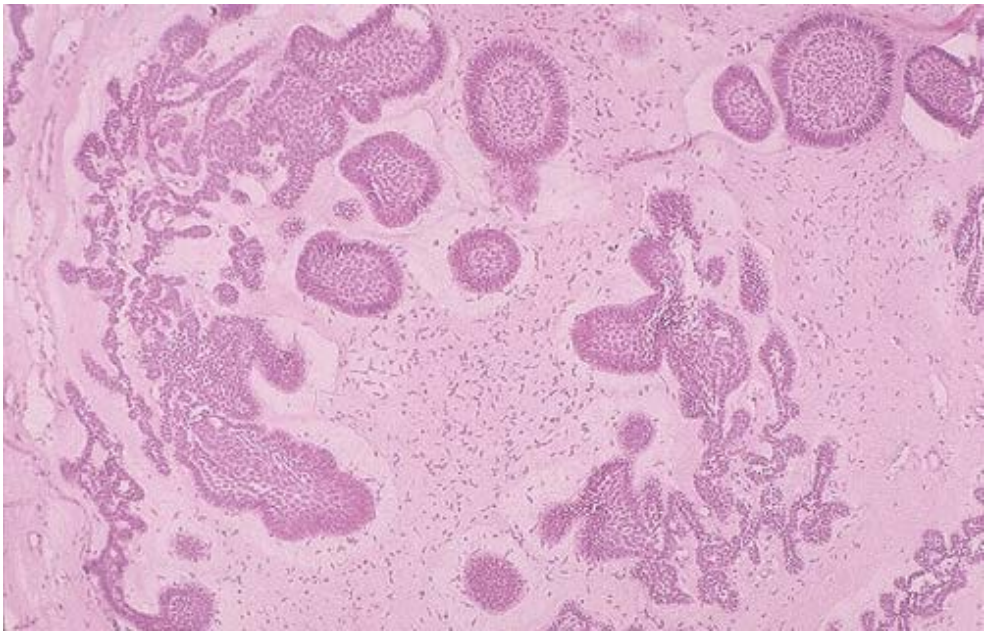
Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán kezelt, igazolt szájüregi tumoros betegek szövettani anyagából válogatott mintákból 15 férfi, és 20 nő anyagán végeztünk el immunhisztokémiai receptor kimutatást. A férfiak átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nőké. (59±7,6 év, és 73±11,5 év; Mann-Whitney $p<0,01$). Mindkét mintában túlnyomórészt gingiválís karcinóma szerepelt, két-két eset volt adenokarcinóma. A receptor-státuszt szemi-kvantitatív módon, 1-4 ig terjedő skálán értékeltük. Az alfa receptorok expressziója egyértelműen jelen volt a mintákban (férfiak 2,26; nők 1,95), a béta expresszió pedig szignifikánsan erősebb volt az alfánál (férfiak 3,07; Mann-Whitney, $p<0,05$; nők 3,0; Mann-Whitney, $p<0,05$). A két nemnél tapasztalt receptor-expressziók között nem volt szignifikáns különbség. A receptor-expresszió mértéke közötti kapcsolatot korreláció analízissel vizsgálva a magasabb alfa értékek magasabb béta ponttal társultak ($r=0,0821$ férfiaknál; $r=0,1511$ nőknél), de az összefüggés nem volt szignifikáns.

## *4.3. Homonhatásoktól mentes szájüregi daganatok*

A hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok vizsgálata során gyermekkori daganatokra korlátoztuk a figyelmet, mert csak ezekben az esetekben tudtuk egyértelműen kizárni a nemi hormonok hatását a daganatok kialakulása során. Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika beteganyagában a leggyakoribb gyermekkori odontogén tumorokat mutatják be a következő esetismertetések [127].

Ameloblasztos fibróma. Hét éves fiú jobboldali, fájdalmatlan, lassan növekvő arcduzzanattal jelentkezett. A mandibula jobb oldalán kívül, valamint a szájüregben a jobb oldali áthajlásban tömör duzzanat volt tapintható. Az érintett területen minden fog hiányzott. A panoráma röntgen felvételen a mandibula testének duzzanata, deformitása, és a kortikális csont elvékonyodása volt látható. Az elváltozásban számos, rendellenes helyzetben lévő

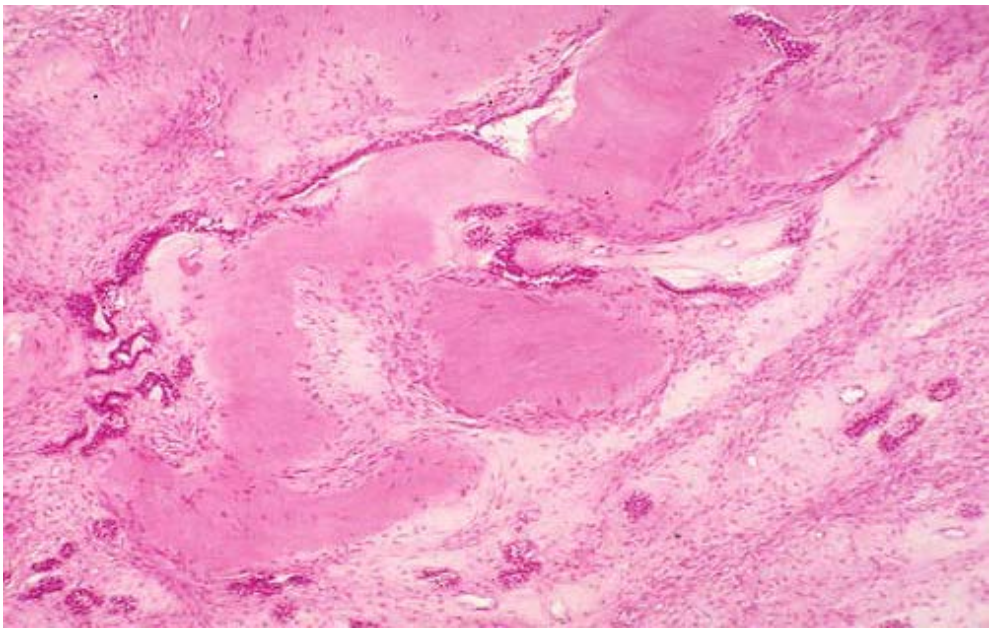
maradó fog csíráját lehetett felismerni. Szövettanilag vékony, elágazódó epitheliális sejtszigetek voltak láthatók a tumorban, amelyek jól elkülönültek a környező ép csonttól (22. ábra). A szövettani diagnózis ameloblasztos fibróma volt.



**22. ábra. Ameloblasztos fibróma szövettani képe (HE,x10). A myxomatózus alapállományban odontogén epitheliális sejtszigetek láthatók.**

Ameloblasztos fibroodontóma. Kilenc éves fiú rachitises tünetekkel jelentkezett kivizsgálásra. Jobboldali mérsékelten arcduzzadt volt látható, ezen az oldalon a maradó fogak nem törtek át. Radiológiailag a mandibula jobb felén jól körülhatárolt, keverten sugárelnyelő és sugáráteresztő részletekből álló elváltozás ábrázolódott. Az érintett fogak csírái erősen diszlokálódtak. Szövettanilag kevés lágyrész és jelentős tömegű keményállomány képezte a tumort. A sejtgazdag, embrionális típusú kötőszövetben fészkesen és kötegesen differenciált odontogén hengerhám burjánzott. A keményállományban túlnyomóan dentin és cement fordult elő trabekuláris elrendeződésben, bizonyos területeken zománc mátrix-szal kiegészülve. A szövettani diagnózis ameloblasztos fiboodontóma volt (23. ábra). A sebészi ellátást követően az onkogén rachitis tünetei megszűntek.

DOI:10.14753/SE.2013.1854



**23. ábra. Ameloblasztos fibroodontóma szövettani képe (HE, x10). A dentint tartalmazó, elcsontosodó alapállományban odontogén epithél gerendák láthatók.**

Odontóma konglobátum. 11 éves lány a bal alsó 1-es fog elmaradt áttörése miatt jelentkezett kivizsgálásra. A ráharapásos röntgenfelvételen apró, fogszerű képletek voltak láthatók az impaktált metszőfog élénél (24. ábra). Makroszkóposan a tumorban kicsi, csökevényes fogak voltak felismerhetők. Szövettanilag az apró, fog-szerű struktúrákban érett zománc-, dentin- és pulpaszövet volt felismerhető. A szövettani diagnózis odontóma konglobátum volt.

**24. ábra. Odontóma konglobátum (ráharapásos röntgen felvétel). Az áttörésben visszamaradt alsó metszőfog élénél apró, fogszerű képletekből álló tumor látható.**

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 5. Megbeszélés

## *5.1. Epidemiológiai vizsgálatok*

### 5.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései

*Reaven* metabolikus X-szindrómája sok vitát váltott ki, és jelentős átalakuláson ment keresztül az utóbbi években, de az alapvető koncepció mindmáig érvényes [128]. Manapság a metabolikus szindróma jelentősége igen nagy, tekintettel arra, hogy a fejlett országokban járványszerűen terjed [129]. A ”nyugati életstílus” (mozgásszegénység, fokozott szénhidrát- és zsírfogyasztás, elhízás) terjedése kedvez a súlyos következményekkel járó inzulinrezisztencia kialakulásának. Kísérletes és klinikai vizsgálatok szerint az inzulin által mediált glukóz-felvétel zavara egészséges életmóddal (fizikai aktivitás, rostdús táplálkozás, fogyás) megelőzhető [59, 60]. A már kialakult metabolikus szindróma és 2-es típusú diabetes esetén életmódváltással szintén javítani lehet a kóros anyagcsere paramétereken [51].

#### *5.1.1.1. Metabolikus szindróma*

A metabolikus szindróma egy folyamatosan progrediáló, komplex anyagcserezavarnak tekinthető, melynek során az egyes komponensek száma és súlyossága fokozódik, és idővel különféle betegségekbe torkollik; elsősorban 2-es típusú diabetes, kardiovaszkuláris betegség és daganat, vagy ezek kombinálódása a klinikai manifesztáció [130]. Hogy melyik kórkép jelentkezik először a metabolikus szindróma talaján, az feltehetőleg számos egyéb tényező (pl. genetikai adottságok, környezeti ártalmak) kölcsönhatásától is függ [131].

Vizsgálataink szerint a nyálmirigytumoros esetekben mind a diabetes, mind a metabolikus szindróma előfordulási aránya szignifikánsan magasabb volt a kontrollokkal összevetve. Hasonlóképpen jóval gyakoribbak voltak a tumoros esetekben a metabolikus szindróma egyes kritériumai, közülük négy tünet gyakorisága szignifikánsan (elhízás, emelkedett éhomi vércukorszint, magas vérnyomás, emelkedett triglicerid szint) különbözött a kontrollcsoport adataitól, míg egy paraméter esetén (HDL-koleszterin) nem volt szignifikáns különbség. Eredményeink egyértelműen arra utalnak, hogy az inzulinrezisztens állapotok és a nyálmirigytumorok között epidemiológiai kapcsolat van.

Jelenlegi adataink arra utalnak, hogy a nyálmirigydaganatok a szájüreg laphám tumoraihoz hasonlóan kapcsolatban állnak a 2-es típusú diabetesszel. További új eredmény, hogy a vizsgálatokat a metabolikus szindrómára is kiterjesztve sikerült megerősíteni az összefüggést az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok között.

A mirigyhámtumorok és az inzulinrezisztencia kapcsolatát behatóan vizsgálták az emlőrákok vonatkozásában [132]. Az emlőmirigy acinus sejtjeinek komplex receptor-rendszere van, így fogékonyak az inzulin, az inzulin-szerű növekedési faktorok, a presszor ágensek és az anyagcserét szabályzó endokrin és parakrin tényezők iránt [133]. A szintén mirigyhám természetű nyálmirigyek esetében hasonlóképpen számos receptor mechanizmus szabályozza a működést, így nem meglepő, hogy fokozottan érzékenyek az anyagcsere betegségekre.

#### *5.1.1.2. Hiperinzulinémia*

Az irodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak a hiperinzulinémia szöveti hatásait illetően. Az inzulin jelentős szerepet játszik a szénhidrát- és lipidanyagcserében, ugyanakkor növekedési faktor, amely fokozza más, inzulin-szerű növekedési faktorok termelődését és mitogén aktivitását [134]. Számos munka arra utal, hogy a szérumban mért inzulin emelkedett szintje fokozza bizonyos tumorok kockázatát [135, 136]. Egyes szerzők kimutatták, hogy mirigyhám jellegű malignus tumorok (pl. hepatocellularis karcinóma, pancreas karcinóma) progressziója végzetesen felgyorsul hiperinzulinémia hatására, ugyanakkor a szájüreg, a garat és a gége laphám tumorai esetében az éhomi inzulinszint és a halálozás kockázata inverz kapcsolatot mutat [137]. Más szerzők szerint a diabétesszel társuló, különböző lokalizációjú malignus daganatokhoz általában fokozott mortalitási ráta csatlakozik, bár ezekben az esetekben az inzulinszint nagyon eltérő lehet [138]. Ismert adat továbbá, hogy malignus daganatok (pl. colon- és emlő-karcinóma) főleg a sok éve fennálló 2-es típusú diabetes talaján jelentkeznek, ami arra utal, hogy jóval korábbi, hosszan tartó hiperinzulinémiás állapotok is elősegíthették a malignus transzformációt [139].

Jelen vizsgálataink során a szérum inzulin pontos szintjére vonatkozóan nem álltak rendelkezésünkre számszerű adatok. Figyelemre méltó azonban, hogy a feltehetőleg nagyon különböző inzulinszintű, de egységesen inzulinrezisztens DM és MS betegek egyaránt szignifikánsan többen voltak a tumoros csoportban a kontrollokhoz viszonyítva.

Az inzulinrezisztens állapotok dominanciáját figyelembe véve várható volt, hogy a kardiovaszkuláris kórképek is halmozottan fordulnak elő a nyálmirigytumoros csoportban. A DM és az MS alcsoportokban az érbetegségek szignifikánsan gyakoribbak voltak a

kontrollokkal összehasonlítva, viszont a normoglikémiás betegek körében a kontrollokhoz hasonló volt az eredmény.

Más régiók primer tumorainak előfordulását vizsgálva megállapítottuk, hogy a nyálmirigydaganatos betegek között a kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan gyakoribb volt mind az összes második daganatos betegség, mind a malignus tumorok aránya. A tumoros DM és MS alcsoportokban a más régiók primer tumorainak aránya még jelentősebb volt, míg a normoglikémiás esetek körében az eredmény a kontrollokéhoz hasonlóan alakult. Az eredmények arra utalnak, hogy a nyálmirigydaganatos betegek az inzulinrezisztens alcsoportokban egyéb tumorok iránt is fokozottan fogékonyak.

#### *5.1.1.3. Dohányzás*

A dohányzás számos, különféle lokalizációban jelentkező tumor esetén jelentős kockázati tényező, fokozottan érvényes ez a szájüreg, a gége és a hörgők daganataira [19]. Ennek megfelel az, hogy nyálmirigytumoros eseteink körében szignifikánsan nagyobb volt a dohányosok aránya, mint a kontrollok között. Megvizsgálva a daganatos alcsoportokban a dohányzás gyakoriságát kiderült, hogy a DM és MS betegek körében a kontrollokhoz hasonlóan kisebb, míg a normoglikémiás esetekben nagyobb volt a dohányosok aránya. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy a dohányzás jótékony hatású az inzulinrezisztenciával szemben. Inkább arról lehet szó, hogy a dohányzás már az inzulinrezisztencia korábbi szakaszában, vagy inzulinrezisztencia nélkül is erőteljes tumor-provokáló tényező. Erre utal, hogy míg az inzulinrezisztencia a közép- és időskorúak betegsége, dohányos fiatalok körében egyre korábbi életkorban mutatkoznak a malignus szájüregi daganatok [140].

#### *5.1.1.4. Alkoholfogyasztás*

A mérsékelt alkoholfogyasztás több vizsgálat szerint gátolja az inzulinrezisztencia kialakulását [56, 141]. Eredményeink szerint a nyálmirigytumoros csoportban nagyobb volt a rendszeres alkoholfogyasztók aránya, de a kontrollokhoz képest a különbség nem volt szignifikáns. A tumoros alcsoportok közül a DM és MS betegek körében jóval kevesebb volt a mérsékelt alkoholfogyasztás, mint a normoglikémiás esetek között, ami alátámasztaná az alkohol jótékony hatását az inzulinrezisztenciával szemben, de a különbség nem volt szignifikáns.

### 5.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései

Az alkoholfogyasztást a szájüregi és pharingeális rákok erős rizikófaktorának tartják, és a fejlett országokban a dohányzás mellett a szájüregi rákos esetek többségében megtalálható [31, 142]. A bevitel mértéke és a rákkockázat között szoros összefüggéseket találtak [25, 143, 144], a mérsékelt fogyasztást is kockázatemelő tényezőnek tartották [145].

Az elmúlt évtizedben számos nagy kiterjedésű populációs vizsgálat tárt fel az alkoholbevitel mértéke és a halandóság között U-alakú összefüggést, férfiak és nők körében egyaránt [146-148]. A mérsékelt alkoholfogyasztást az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes kockázatát csökkentő tényezőnek találták, míg a túlzott fogyasztás és a teljes absztinencia növelte azok kockázatát [54, 149]. Posztmenopauzális nőknél leírták, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás csökkenti a biológiailag aktív IGF-1 szintet, amely előnyös hatású a rákkockázat szempontjából [150]. A menopauza utáni nőknél magasabb vércukor és inzulin szinteket találtak mint hasonló korú, hormonálisan aktív pácienseknél, továbbá a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes is gyakoribb volt közöttük [151, 152].

A metabolikus szindróma kialakulása a menopauza után valószínűbb, mint azt megelőzően [151]. A rendszeres, mérsékelt alkoholfogyasztás előnyös a posztmenopauzális nők számára, mert emeli az inzulinérzékenységet és az ösztrogénszintet [153, 154]. Ez alátámasztja a közelmúltba napvilágot látott megfigyelést, miszerint nők körében az inzulinrezisztencia egyértelmű rizikófaktora a rák kialakulásának, különösen a menopauza után [9, 55].

A hormonpótló kezelés kedvező, rákellenes hatását számos területen leírták (szájüreg, gyomor, vastagbél, méhnyak, máj) [70, 76, 77], a hormonérzékeny rákok esetén ellentmondóak az eredmények [73, 79]. Újabb vélemények szerint a megfelelően beállított hormonpótlás nem csak biztonságos, hanem egyenesen védő hatású lehet az emlőrákok esetében is [155].

Korábban Magyarországon végzett, dohányzó és nem dohányzó betegekre egyaránt kiterjedő vizsgálatban az alkoholfogyasztás, az emelkedett vércukorszint és az ösztrogénhiány a szájüregi rák erős rizikófaktorainak bizonyultak nők körében [9]. Ugyanitt a mérsékelt alkoholfogyasztás gyenge kockázati tényezőnek adódott férfiaknál, és nem jelentett kockázatot nőknél. Ezek a nemi különbségek legalább részben magyarázhatók lehetnek a szájüregi rákos nők hormonális és metabolikus változásaival a menopauza után. Esetükben a

rákkockázatot egyaránt csökkentheti az emelkedett inzulin érzékenység és magasabb ösztrogénszint [153, 154].

Jelen vizsgálatunkban kizárólag nemdohányzó eseteket vizsgálva igazoltuk a mérsékelt alkoholbevitel előnyös hatását [124], ellentétben a klasszikus nézettel, miszerint nők körében az alkoholfogyasztás még kismértékben is fontos rizikótényezője volna a szájüregi ráknak [145]. Férfiaknál a mérséklet alkoholfogyasztás gyenge rizikófaktornak, nők körében védő hatásúnak bizonyult a szájüregi rákok tekintetében. A túlzott alkoholbevitel mindkét nemben erős rizikótényezőnek adódott. Az emelkedett vércukorszint (IFG) elsősorban posztmenopauzális nők körében rizikótényező, míg férfiaknál nem változtatja meg a rákkockázatot.

Korábbi eset-kontroll vizsgálatokban a szájüregi rák és az alkoholfogyasztás összefüggését U-alakú görbével írták le, ahol a mérsékelt fogyasztás kedvezőbb a teljes absztinenciánál [25, 156]. Hasonló eredményeket közöltek gégerákok [23] és nyelőcsőrákok [157] esetében is. Férfiaknál napi egy egység alkohol bevitele csökkentett a szájüregi rák kockázatát a nem ivókhoz képest [158]. Más vizsgálatok további betegségek magasabb előfordulását jelezték absztinenseknél a mérsékelt ivókhoz képest [147, 159].

### 5.1.3. Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései

A jól ismert külső és a gyanítható szisztémás OC-rizikófaktorok szeparált elemzése férfiak és nők körében jelentős különbségeket eredményezett [125]. A dohányzás és az alkohol ismert ártalmas hatásán kívül az emelkedett vércukorszint és a posztmenopauzális hormonhiány jelentős rizikófaktornak bizonyult OC-s nők körében.

Vizsgálataink szerint az OC-s nőbetegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt a férfi OC-betegekkel összehasonlítva. A férfi és nő OC-betegek százalékos megoszlása a kor függvényében arra utal, hogy a tumorosok derékhada 40–60 év között körülbelül négyszeres férfitúlsúlyt mutat. Jóval alacsonyabb a férfitúlsúly a 30 év alatti fiatalok és a 60 év feletti idősek körében. Ez arra utal, hogy a ritka, fiatal OC-s nők esetében hormonzavarok, az idős nők esetében a posztmenopauzális állapot fokozhatja a rákrizikót. Mindezen adatok alapján valószínű, hogy az egészséges nők reproduktív periódusuk folyamán valamelyest védve vannak az OC ellen. Az OC-s nőbetegek csaknem kizárólag posztmenopauzális státusza és a hosszú átlagos intervallum (17 év) a menopauza és az OC diagnózisa között szintén arra utalnak, hogy az ösztrogénszint jelentős csökkenése fontos szerepet játszhat a tumor epidemiológiájában. Az OC-s nőbetegek körében szignifikánsan fiatalabb korban jelentkezik

a menopauza, és sokkal magasabb a hysterectomia és/vagy ovariectomia aránya a kontrollbetegekkel összehasonlítva.

Eredményeinkhez hasonlóan statisztikailag szignifikáns összefüggést fedeztek fel a húgyhólyagrák és a nők posztmenopauzális állapota, valamint a korai menopauza között [160]. Fokozott veserák kockázatról számoltak be olyan nők körében, akik hysterectomián estek át ovariectomiával vagy nélküle [161]. Sajnos, ebben a vizsgálatban nem szerepelt a betegek menopauzális státusza. A hasonló nőgyógyászati műtétek szignifikánsan gyakoribbak voltak OC-s beteganyagunkban a kontrollokkal összehasonlítva. Ezek a megfigyelések szintén alátámasztják az ösztrogénhiány és a rák keletkezésének összefüggését.

#### *5.1.3.1. Ösztrogénhiány és inzulinrezisztencia*

A posztmenopauzális állapot egy fiziológiás modellnek tekinthető annak tanulmányozására, hogy az ösztrogénmegvonás milyen hormonális és metabolikus következményekkel jár [82]. Ezzel ellentétben, férfiaknál az ösztrogénhiány rendkívül ritkán előforduló állapot. Mindenesetre jól ismert tény, hogy az ösztrogénhiány szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztenciával férfiakban és nőkben egyaránt [162].

Az inzulinrezisztencia valamennyi fázisa (hiperinzulinémia, hiperglikémia, metabolikus szindróma és a 2-es típusú cukorbetegség) igazolt rizikófaktora a pancreas-, a máj-, a vastagbél-, a húgyhólyag-, a prosztata- és a szájüregi ráknak [51, 52, 67, 137]. Hasonlóképpen, az inzulinrezisztencia a nagyon ösztrogénfüggő szövetek malignus tumorainak is a rizikófaktora [132, 163].

A szérum emelkedett glükóz szintje jól tükrözi a cukoranyagcsere rendellenességeinek különböző stádiumait. Vizsgálataink eredményei alátámasztják, hogy az IFG komoly rizikófaktor az OC-re vonatkozóan ösztrogénhiányos, posztmenopauzális nők körében, különösen a gingivakarcinómás esetekben. Ezzel ellentétben a férfi OC-betegek körében az IFG nem bizonyult kifejezett rizikófaktornak. A klinikai és kísérletes vizsgálatok eredményei azt tükrözik, hogy a női nemi hormonszint csökkenése pre- és posztmenopauzális nők körében egyaránt fokozza az inzulinrezisztens állapotok kockázatát [164, 165]. A policisztás ovárium szindróma (PCOS) fiatal premenopauzális nőknél a kombinált ösztrogénhiány és inzulinrezisztencia patológiás példája. Fő tünetei az anovuláció, a fertilitás zavara, a hirsutismus és az obezitás, és megfigyelték a betegek fokozott hajlamát a 2-es típusú diabetesre. A PCOS-esetekben a hiperinzulinémia az ováriumban fokozott androgéntermelést indukál az ösztrogénszintézis rovására [166].

A pre- vagy posztmenopauzális ösztrogénszint-csökkenés, az androgének relatív túlsúlya, a hiperinzulinémia és az emelkedett IGF-1-szint összegződő hatása súlyos génregulációs zavarokat okoz, ami malignus transzformációhoz vezethet.

#### *5.1.3.2. Lokalizáció*

Az endometrium és az ovárium karcinómája gyakori olyan fiatal nőkben, akik menstruációs zavarokban vagy tisztázatlan eredetű meddőségben szenvednek [167]. Fiatal PCOS-esetekben az ösztrogénhiány és inzulinrezisztencia kombinációja szoros kapcsolatot mutat a fokozottan hormon dependens emlő-, endometrium- és ováriumrákkal [165, 168]. Az inzulinrezisztencia az emlőkarcinómák jól ismert rizikófaktora [132], viszont az emlőrák és az ösztrogénhiány kapcsolatáról nincsenek irodalmi adatok. Beszámoltak egyidejűleg emelkedett inzulin- és ösztrogénszintről emlőrákos esetekben, ami ellentmondásosnak tűnik [169].

A szájüreg nyálkahártyája, különösen a gingiva, hormonális hatásokra meglehetősen érzékeny [53]. A 2-es típusú diabetes gyakran társul gingiva- és fogágygyulladással mindkét nemben. Posztmenopauzális nőkben a csökkent ösztrogénszint atrófiás, desquamativ gingivitisszel társul.

Jelen vizsgálataink során feltűnő különbséget mutatott a domináns tumorlokalizáció férfiak és nők között, amely további adatokat nyújthat annak tisztázására, hogy miért különböző az OC-rizikó a két nemben. Az OC-s nőbetegek körében a gingiva volt a leggyakoribb lokalizáció (28,3%), viszont az OC-s férfiak csoportjában a gingivarák aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (13,0%). A női gingivarákos csoportban az IFG szignifikánsan jelentősebb rizikófaktor volt, összehasonlítva az összes női OC-beteggel. Karcinogén környezeti ártalmak (alkohol és dohány) nem szerepeltek az anamnézisben a gingivarákos férfi betegek csaknem harmadánál és a nőbetegek több mint felénél!

A gingivarákos nőbetegek átlagéletkora magasabb volt az összes OC-s nőbeteghez viszonyítva. Ez arra utal, hogy a hosszú posztmenopauzális periódus a gingivarákra vonatkozóan jelenti a legnagyobb kockázatot. Ezzel szemben a gingivarákos és összes OC-s férfi beteg átlagéletkora nem különbözött jelentősen, vagyis náluk a nemihormon-szintek korfüggő változása nem bizonyult jelentős rizikófaktornak.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a posztmenopauzális nőkben a csökkent ösztrogénszint és a társuló inzulinrezisztencia jelentős szerepet játszanak a gingivarák kialakulásában.

#### *5.1.3.3. Alkoholfogyasztás*

A túlzott alkoholfogyasztás az OC jól ismert etiológiai faktora. Ennek ellenére, az alkohol ellentmondásos anyagcserehatásokat fejt ki [141]. A rendszeres, mértékletes alkoholfogyasztás rendszerint javuló inzulinérzékenységgel társul. Ezzel szemben a két véglet, a teljes absztinencia és a túlzott alkoholizálás mindkét nemben inzulinrezisztenciához vezet [56]. Posztmenopauzális nők körében a rendszeres, mérsékelt alkoholfogyasztás az ösztrogénszintet is növeli, mivel az alkohol fokozza az ösztrogénszintézist a perifériás zsírszövetben [170].

A mérsékelt alkoholfogyasztás Janus-arcú hatást gyakorol a szájnyálkahártyára. Előnyösen fokozza az inzulinérzékenységet és emeli az ösztrogénszintet a posztmenopauzális nőkben, és ezek az előnyös szisztémás hatások ellensúlyozzák a karcinogén metabolitok lokális toxicitását [54].

Vizsgálataink során a túlzott alkoholfogyasztás jelentős szájrák-rizikófaktornak bizonyult férfiak és nők körében egyaránt. A férfiak körében a mérsékelt alkoholfogyasztás már jóval gyengébb rizikófaktor volt. A dominálóan posztmenopauzális nők között a mérsékelt alkoholfogyasztás egyáltalán nem bizonyult OC-rizikófaktornak, ami arra utal, hogy a lokális toxikus hatásokat ellensúlyozta az inzulinérzékenység fokozódása és az ösztrogénszint emelkedése.

#### *5.1.3.4. Dohányzás*

A dohányzás dupla rizikófaktort jelent a szájnyálkahártya-daganatok tekintetében, mivel helyileg toxikus, szisztémásan pedig hátrányos metabolikus hatásai vannak [55]. A mediterrán diéta, amely bőséges gyümölcs-, zöldség-, hal- és vörösborfogyasztással jár, jelentősen csökkenti az OC-kockázatot még az erős dohányosokban is [33]. A diéta védőhatását dohányosokban megfigyelték emlő-, nőgyógyászati, húgyúti és más hámeredetű daganatok ellen, amit az előnyös táplálkozás szisztémás antioxidáns hatásának tulajdonítanak.

Férfi OC-betegek körében a domináló sublingualis tumor azzal magyarázható, hogy a külső ártalmak (dohányzás és alkoholizálás) jóval gyakoribbak a nőkkel összehasonlítva. Ezek a jól ismert karcinogén anyagok feloldódnak és koncentrálódnak a szájfeneken összegyűlő nyálban, és itt fejtik ki fokozottan kártékony hatásukat [171].

Vizsgálataink során a dohányzás az OC jelentős rizikófaktorának bizonyult férfiak és nők körében egyaránt, ami egyezik a korábbi irodalmi adatokkal [7, 8, 11, 12, 171]. Ugyanakkor a dohányzás előrehozza az OC kialakulását a férfi és női betegek körében egyaránt, mivel a dohányzó OC-s páciensek átlagéletkora jóval alacsonyabb volt, mint a nem

dohányzók esetében. Korábbi epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy az NDNA-esetek többsége idős nőbeteg [11, 12]. Jelen vizsgálataink alapján kitűnt, hogy a posztmenopauzális ösztrogénhiány, kombinálódva a dohányzás lokális és szisztémás toxikus hatásával, jelentős karcinogén hatást fejt ki a szájnyálkahártyára, és így a daganatok korábban jelentkeznek.

### 5.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban

A kiugróan magas férfi-nő arány a magyarországi szájüregi rákos esetek között szignifikánsan csökkent a vizsgált húsz éves periódusban [126]. Az utolsó évtizedekben a férfi-nő arány csökkenése a szájüregi rákos esetek körében globális epidemiológiai jelenség, amelyre mindeddig nem találtak kielégítő magyarázatot.

#### *5.1.4.1. Életkor*

Vizsgálataink alapján a rákos nők átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt a férfiakéhoz képest, és a vizsgált húsz éves periódus alatt ez a különbség még kifejezettebbé vált. A két nem korkülönbsége a szájüregi rákok esetében klasszikus megfigyeléssé vált a témával foglalkozó tanulmányokban, de magyarázatot mindeddig nem találtak a jelenségre [11, 12].

Ma már jól ismert a szív- és érrendszeri betegségek és a nemi hormonok közötti kapcsolat. A reproduktív korban lévő egészséges nők relatíve védettek a szív- és érrendszeri betegségekkel szemben, míg a posztmenopauzális hormonszint-csökkenés ezen betegségek rizikófaktora. A szájüregi rákok nem- és kormegoszlása hasonlóságokat mutat a szív- és érrendszeri betegségekkel, és ezek a megfigyelések felvetik annak a lehetőségét, hogy a hormonháztartás fontos szerepet játszik e tumorok kialakulásában is. A középkorú szájüregi rákos betegek között a férfiak előfordulása a nőkhöz képest szignifikánsan magasabb. Az átlagos menopauza időpontja (50 éves kor) után 10-15 évvel azonban a nők körében rohamosan emelkedik a szájüregi rák kockázata [9].

Az idős, posztmenopauzális nők fokozódó hajlamot mutatnak a cukoranyagcsere zavarokra [152], amelyek ismert rizikófaktorai a szív- és érrendszeri betegségeknek és a tumoroknak egyaránt [7]. Ezen hormonális- és anyagcserezavarok ma már a szájrák rizikótényezőinek tekinthetők a magyar lakosság körében [9].

#### *5.1.4.2. Lokalizáció*

A szájüregi rákok lokalizációja, illetve azok változása értékes információkat szolgáltathat az etiológiai faktorok felderítéséhez.

A szájüregi rákok közül az alsó ajak érintettsége szignifikánsan csökkent a férfi és nő esetek körében egyaránt. Ezt a jól ismert jelenséget és világszerte érvényesülő tendenciát a szabadban végzett munkák visszaszorulásával magyarázhatjuk [34]. A szeles idő és a napfényből eredő UV sugárzás az ajkak kiszáradását és atrófiáját okozhatja (cheilitis chronica solaris), amelyet rákelőző állapotnak tekintünk. A másik fontos megfigyelés a sublingualis tájék növekvő érintettsége mindkét nemben, ami szintén nemzetközi tendencia [34]. Ez a terület van leginkább kitéve a szájüreget érő karcinogén anyagok hatásának. Az alkohol káros bomlástermékein és a dohányzásból származó rákkeltő anyagokon kívül ide sorolhatók a környezetszennyezésből, az élelmiszeradalékokból, növényvédő szerekből stb. származó káros hatások is. A rákkeltő anyagok a nyálban koncentrálódnak és a nyál természetes elfolyási útja mentén, a sublingualis tájékon valamint a nyelv ventrális oldalán van a legnagyobb esélye a kémiai karcinogenezisnek [171].

A férfi- és nőbetegekben a tumorlokalizációk összehasonlításának elemzése alapján fontos nemi különbségeket találtunk. A vizsgálat első fázisában a férfi rákos esetek között az alsó ajak érintettsége kiemelkedő volt, míg a második fázis eredményei alapján már a sublingualis tájék volt az első helyen. A női rákos esetek körében mindkét fázisban a gingiva volt a leggyakrabban érintett.

A gingivális rákok eltérő megjelenése jelenti a legfeltűnőbb különbséget a férfi és női betegek között. A gingiva nemcsak a leggyakoribb tumorlokalizációt jelentette a nők körében, de érintettsége emelkedést mutatott a vizsgált periódusban. Ezzel ellentétben a férfi rákos esetek között a gingivális lokalizáció a vizsgálat mindkét fázisában jelentősen elmaradt a nők mögött, és az emelkedés is csekély mértékű volt.

A gingiva és a periodontium ismerten hormonérzékeny szövetek [53]. A posztmenopauzális hormonális állapot és a 2-es típusú diabetes egyaránt gyakran társul gingivitisszel és periodontitisszel. A gingivális rákok előfordulásának nemi különbségei arra engednek következtetni, hogy az idősebb nők körében ezek a krónikus gyulladásos folyamatok hozzájárulhatnak a rák kialakulásához.

#### *5.1.4.3. Dohányzás*

A vizsgálat két fázisában a tumoros betegek és kontrollok dohányzási szokásainak elemzése szintén fontos információkkal szolgál. A vizsgálat célja annak tisztázása volt, hogy

Magyarországon a szájüregi rák folyamatosan növekvő morbiditási és mortalitási mutatói összefüggést mutatnak-e a populáció dohányzási szokásaival, vagy további rizikótényezők jelenlétét kell keresnünk a háttérben.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgált húsz éves periódusban a dohányosok száma a tumoros, és tumormentes kontroll esetek körében egyaránt csökkent. Mindezek ellenére a dohányzás változatlanul rizikó tényezőnek tekinthető, ugyanis mindkét nemben szignifikánsan magasabb volt a dohányosok aránya a tumoros betegek között a kontrollokkal összehasonlítva.

#### *5.1.4.4. Alkoholfogyasztás*

A vizsgált húsz éves periódusban a férfiak alkoholfogyasztása is jelentősen csökkent mind a tumoros, mind a tumormentes kontroll esetek körében. Ugyanakkor a férfiak között a rendszeres ivók aránya a tumoros betegek körében szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollok között. Ez a megfigyelés nem új keletű, a nemzetközi irodalomban jól ismert [27, 172] azonban a növekvő rák- incidencia nem mutat összefüggést az alkoholizálás csökkenő tendenciájával [3, 34].

A nők körében a kontroll esetek között a vizsgált húsz éves periódusban az alkoholfogyasztás csekély aránya nem változott jelentősen. A nők körében is szignifikánsan magasabb arányban találtunk rendszeresen ivókat a tumorosok között, a kontrollokkal összehasonlítva azonban a vizsgált húsz éves periódusban a tumoros nők alkoholfogyasztása nem változott számottevően.

## *5.2. Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata*

Az ösztrogén hormonokat számos nőgyógyászati tumor kialakulásában rizikótényezőnek tartják. Más hormonérzékeny szövetekben, pl. garatban [173, 174] ilyen összefüggést nem találtak. Újabb kutatások szerint a hormonpótló kezelés (HRT) valójában csökkenti a rosszindulatú daganatok kockázatát. A klasszikusan dohányzásfüggő kis sejtes tüdőrákoknál több tanulmány is beszámol az ösztrogén kedvező hatásáról [175-177]. Ezen új eredmények és a férfi-nő arány jellegzetes alakulása [178] felveti, hogy a klasszikusan dohányzásfüggő szájüregi rákoknál az ösztrogén hormonoknak fontos hatása lehet.

Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán kezelt, igazolt szájüregi rákos betegek szövettani mintáiban vizsgáltuk az alfa és béta ösztrogén receptorok (ERA és ERB) expresszióját (15 férfi, 20 nő).

A két fő ösztrogén receptor szöveti eloszlása és genetikai expressziója egyaránt eltérő, ami a eltérő szabályozási folyamatokra utal [179]. A szájüregben dominánsan a béta ösztrogén receptor fordul, míg az alfa receptor expressziója normál esetben csekély ezen a területen [123].

Vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy a szájüregi rákos mintákban az ösztrogén receptor expresszió egyaránt megfigyelhető férfiak és nők körében, és a két nem között nincs szignifikáns különbség. Hasonló eredményre jutottak Lukits és munkatársai fej-nyak daganatok ösztrogén receptorainak PCR vizsgálata során [180]. Megállapítottuk, hogy a normál szövetekben is előforduló ERB expressziója mindkét nem szájüregi tumoraiban szignifikánsan meghaladta az ERA expressziót, amely utóbbi az ép szövetek esetében nem jellemző [123]. Habár a rendelkezésünkre álló adatok alapján a klinikai prognózis és a receptor-státusz közötti összefüggés nem tisztázott, in vitro vizsgálatokban a magas ER aktivitást mutató tumorsejten az antiösztrogénhatású tamoxifen csökkentette a proliferációs aktivitást és apoptózist indukált [181]. Hazai kutatók ennek alapján mérlegelésre érdemesnek találták emlőrákokhoz hasonló kemoterápiás lehetőségek alkalmazását (antiösztrogén és aromatáz inhibitor) az ismerten ER pozitív szájüregi rákok kezelésében [180].

Tovább árnyalja a képet a hormonpótló kezelés (HRT) újabban felismert rákkockázatra kedvező hatása. A szájüregi tumorok többségében az ép gingivához hasonló módon megtalálható az ERB [123], de az ERA megjelenésével a tumorsejtek kikerülnek a fiziológiás szabályozás alól. A szájüregi rákok és a HRT kapcsolata nem egyértelmű [72], azonban a szájüregi rákhoz hasonlóan dohányzásfüggőnek tartott kissejtes tüdőrákokban az ERB expressziót kedvező prognosztikai jelnek találták [78, 182, 183]. Ezen felismerés alapján a fiziológiás ösztrogénhatást kedvezőnek ítélhetjük, amíg csak az ERB van jelen a tumorban. Az ERA-n jelentkező patológiás ösztrogénhatás magyarázhatja a magas férfi-nő arányt és a posztmenopauzális nők körében tapasztalt emelkedő rákkockázatot.

## *5.3 Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok*

A nemi hormonok szájüregi tumorokra gyakorolt hatását vizsgálva megkerülhetetlen a pubertás előtti, tehát nemi hormonok hatásának kevéssé kitett esetek számbavétele. Szájüregi laphámrák gyermekkorban gyakorlatilag nem fordul elő, azonban a fogfejlődéshez köthető odontogén tumorok gyermek- és serdülőkori megjelenését vizsgálva számos, jellemzően fogáttörési rendellenességgel járó esetet találtunk az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán [127]. A gyermekkori odontogén daganatok nagy többsége benignus természetű, de a recidíva és a malignus transzformáció veszélye miatt minden esetben körültekintő diagnózis

és gondos sebészi terápia szükséges [184]. Az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán 1997 és 2007 közötti időszakban a gyermekkori állcsontdaganatok közül leggyakoribb szövettani diagnózis az odontóma volt. 33 fiatalkori tumoros eset került ellátásra, közülük 29 esetben 16 éven aluli gyermek volt a páciens, 4 esetben serdülőkorban került felismerésre a daganat. A daganatok kialakulásának hátterében a nemi hormonok hatása kizárható volt, korai pubertás az esetek között nem fordult elő. A 33 esetből 14 volt fiú, 19 lány, a nemi megoszlás így 1,36:1 -hez alakult a lányok javára [185]. Egy nigériai tanulmány ugyanakkor az ameloblasztómát találta a leggyakoribb szövettani diagnózisnak, de ez a tumor is ritkábbnak bizonyult gyermekek körében, mint a felnőtt populációban [186].

A tumorok nemi megoszlását vizsgálva az irodalmi kép nem egységes. A Klinikán 1997 és 2007 között ellátott ellátot páciensek alapján a 18 év alatti odontómás esetek körében a lányok vannak többségben (1,36:1-hez) [185]. Egy közelmúltban megjelent, nagy populációt vizsgáló Brazil tanulmány szerint az odontogén daganatok férfi-nő aránya 0,62:1-hez alakult, az átlagéletkor 30,5 év volt (1-78 év szélső értékekkel) [187]. Egy, az ameloblasztómákra fókuszáló svájci tanulmány eltérőnek találta az alsó és felső állcsonton a nemi megoszlást: az esetek többségében érintett alsó állcsont férfi-dominanciát mutatott.

Figyelembe véve az odontogén tumoroknál tapasztalt nemi eloszlás változását gyermekkori és felnőttkori esetek között, továbbá a gyermekkori szájüregi rákok szinte teljes hiányát, jogosnak tűnik a felvetés, hogy a pubertást követően a nemi hormonok megjelenése hatással van a szájüregi daganatok kialakulására.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 6. Következtetések

## *6.1. Epidemiológiai vizsgálatok*

### 6.1.1. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok összefüggései

Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy más daganatokhoz hasonlóan a nyálmirigytumorok is epidemiológiai kapcsolatot mutatnak az inzulinrezisztens kórképekkel. További, figyelemreméltó adat, hogy az inzulinrezisztens betegeknél a nyálmirigydaganathoz más régiók primer daganatai is gyakran csatlakoznak. Eredményeink és az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az inzulinrezisztenciát mérséklő egészséges életmód nemcsak a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát csökkenti, hanem a daganatok kialakulásának esélyét is.

### 6.1.2. A mérsékelt alkoholfogyasztás és az OC-kockázat összefüggései

Eredményeink kétségbe vonják azt a korábban elfogadott nézetet, hogy rákkockázat szempontjából a nők számára károsabb az alkoholfogyasztás a férfiaknál. Ennek hátterében feltételezhető az alkohol kedvező szisztémás hatása, ami ellensúlyozni tudja a szájüregben a lokális károsító faktorokat, különösen nők esetén. A posztmenopauzális nők körében jelentkező előnyös anyagcserehatások, a magasabb inzulinérzékenység és emelkedett ösztrogénszint magyarázatot adhatnak a mérsékelt alkoholfogyasztás protektív voltára. Értelmezhetővé válik továbbá a több szerző által leírt U-alakú összefüggés a felső tápcsatorna rákjai és az alkoholfogyasztás között.

Természetesen a szájüregi rákok tekintetében jelentkező védőhatás mellett az alkoholfogyasztás káros következményekkel is bír az általános egészség szempontjából. Mind a lehetséges előnyöket, mind a veszélyeket figyelembe kell venni, ha betegeink esetében mérlegeljük az esetleges alkoholfogyasztást.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

### 6.1.3. Hormonális tényezők és az OC-kockázat összefüggései

Eredményeink alapján a két nem közötti nemihormon-különbségek megmagyarázzák a nagyon alacsony női morbiditást a középkorú OC-betegek körében, és az OC-s nőbetegek szignifikánsan magasabb átlagéletkorát. Ez az új hipotézis, amely szerint az ösztrogénhiány és az emelkedett éhomi vércukorszint OC-rizikófaktornak bizonyult, új lehetőségeket nyújt a szájüregi daganatok etiológiájának tisztázására, és a rákprevenció területén új stratégiákhoz vezet.

### 6.1.4. A szájüregi rák epidemiológiájának alakulása 20 éves időszakban

A vizsgálatunk során elemzett adatok arra utalnak, hogy szájüregi rákok morbiditási és mortalitási mutatóinak drámai emelkedése Magyarországon valószínűleg nem a mértéktelen és növekvő intenzitású alkoholfogyasztásra és dohányzásra vezethetők vissza. Ugyanakkor a szájrákos nők emelkedő aránya, és feltűnően magasabb átlagéletkora arra utal, hogy az időbeli változások a nemi különbségeket erősítik a szájüregi rák mortalitásában. A szájüregi rákok lokalizációjának feltűnő nemi eltérései is arra utalnak, hogy az újabban felfedezett endogén rizikótényezők különböző formában és mértékben sújtják a két nem képviselőit.

A magyar epidemiológiai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a szájrák megelőzésében nemcsak a tradicionális rizikófaktoroknak, hanem a szisztémás metabolikus és hormonális tényezőkre is koncentrálnunk kell.

### 6.1.5 Szájüregi rákok ER immunhisztokémiai vizsgálata

Megállapítottuk, hogy a szájüregi rákok, más dohányzással kapcsolatban létrejövő daganatokhoz, például a kissejtes tüdőrákhoz hasonlóan ösztrogén receptorokkal rendelkeznek, ami bizonyítja a hormonhatást ezeken a sejteken. A két ösztrogén receptor (ERA és ERB) szerepe azonban eltérő. Míg az ép szöveteken is jellemző béta receptoron fiziológiás ösztrogénhatás jelentkezik, az alfa receptor a tumorsejteken patológiás jelenség. Hazai kutatók felvetése szerint az ismerten ER pozitív szájüregi rákoknál felmerülhet az emlőrákoknál már alkalmazott antiösztrogén kemoterápia lehetősége. Kínai kutatók megfigyelése szerint kissejtes tüdőrákoknál az ERB expresszió kedvező prognosztikai jel, ami a szájüregi rákoknál még nem bizonyított.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

### 6.1.6 Hormonhatásoktól mentes szájüregi daganatok

Vizsgáltuk a nemi hormonok hatásától mentesnek tekinthető gyermekkori állcsontdaganatok előfordulását és nemi megoszlását az Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikán ellátott betegek körében. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rák gyermekkorban gyakorlatilag nem fordul elő, a benignus odontogén tumorok azonban gyakoribbak a lányok körében. A nemi hormonhatástól mentes, gyermekkori OC esetek teljes hiánya és a gyermek- és felnőttkori odontogén daganatos esetek nemi eloszlásának változása arra utal, hogy a szájüregi daganatok keletkezésében szerepe van a nemi hormonok hatásának.

## *6.2. Rizikókutatás*

Vizsgálataink segítségével választ kaptunk az OC rizikókutatások legfőbb kérdéseire:

1. A férfi betegek extrém nagy aránya nem pusztán a kedvezőtlen dohányzási és alkoholfogyasztási mutatókra vezethető vissza, mert a szájnyálkahártya hormon érzékeny terület, ahol fiziológiás ösztrogénszintek mellett kisebb esély van az OC kialakulására.

2. A női OC-s betegek átlagéletkora azért haladja meg szignifikánsan a férfiakét, mert a női populáció a menopauzáig relatíve védettnek mondható az OC kialakulásával szemben.

3. A női hormonok kedvező hatását az OC incidencia csökkentésében a tumorok ösztrogén receptorstátuszának alakulása is igazolja.

4. Az inzulinrezisztencia rákkockázat-növelő hatása és a női szervezet fokozott ösztrogén igénye magyarázza, hogy a 2-es típusú diabetes folyamatos terjedésével párhuzamosan emelkedik a klasszikus rizikótényezőktől mentes (nem dohányzó, nem alkoholizáló) betegek aránya.

# 7. Összefoglalás

Magyarország a szájüregi rák morbiditási és mortalitási adatait tekintve egyaránt az első helyen áll Európában. Ehhez a jelenséghez társul a klasszikus rizikótényezőktől mentes (nem dohányzó, nem alkoholizáló) betegek számának emelkedése és a férfi-nő arány sajátságos alakulása. Ezen tendenciák megértéséhez, az új rizikótényezőként megjelent hormonális és anyagcsere hatások felméréséhez epidemiológiai vizsgálatokat folytattunk a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján kezelt, szövettanilag igazolt szájüregi betegek és választott kontrollok bevonásával.

224 nyálmirigytumoros beteg metabolikus státuszát vizsgálva megállapítottuk, hogy egyértelmű epidemiológiai kapcsolat van a daganat és az inzulinrezisztens kórképek között.

608 szájüregi laphámrákos, nem dohányzó beteg alkoholfogyasztási szokásait vizsgálva azt találtuk, hogy posztmenopauzális nők számára a mérsékelt alkoholfogyasztás egyenesen protektív hatású lehet a szájüregi rák kialakulásával szemben.

2660 szájüregi rákos betegnél a hormonális státusz, a tumorok lokalizációja, valamint a klasszikus rizikótényezők közötti összefüggéseket vizsgálva megállapítottuk, hogy az ösztrogénhiány a szájüregi rák erős rizikófaktorának bizonyult, ezzel magyarázatot kaptunk a betegek között talált jelentős férfi dominanciára és az időskorú nők nagyobb veszélyeztetettségére.

Két periódusban, 1985. január 1-től 1986. december 31-ig 460, illetve 2004. január 1-től 2005. december 31-ig terjedő időszakban 550 szájüregi rákos eset és választott kontrollok adatait vizsgálva értékeltük a szájüregi rák epidemiológiájának változását. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rákos morbiditási és mortalitási mutatók drámai emelkedése hazánkban valószínűleg nem a mértéktelen és növekvő intenzitású alkoholfogyasztásra és dohányzásra vezethetők vissza, hanem az újabban felfedezett endogén rizikótényezők hatására.

15 szájüregi rákos férfi és 24 nőbeteg szövettani mintáiban immunhisztokémiai módszerrel vizsgálatuk az alfa és béta ösztrogén receptorok expresszióját. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rákok ösztrogén receptorokkal rendelkeznek, de a két receptor (ERA és ERB) szerepe azonban eltérő. Míg az ép szöveteken is jellemző béta receptoron fiziológiás ösztrogénhatás érvényesül, az alfa receptor megjelenése a tumorsejteken patológiás jelenség.

Vizsgáltuk a nemi hormonhatástól mentes, gyermekkori szájüregi daganatok előfordulását. Megállapítottuk, hogy OC nem található ebben a korcsoportban. A benignus állcsontdaganatok lányok körében voltak gyakoribbak.

# 8. Summary

The oral cancer morbidity and mortality in Hungary is the worst in all Europe. This worrying statistic is accompanied by new epidemiological phenomena, such as the increasing prevalence of cases free of classical risk factors (tobacco and alcohol consumption) and changes in the male to female ratio.

We have investigated the metabolic status of 224 inpatients with confirmed salivary gland tumors, and have found a close connection between the occurrence of tumors and insulin resistance.

We have investigated 224 inpatients with confirmed salivary gland tumors, and have found a close connection between the occurrence of tumors and insulin resistance.

Surveying the alcohol consumption habits of 608 non-smoker oral cancer patients resulted in the recognition of cancer protective potential of moderate alcohol consumption among post menopausal women.

We have investigated the hormonal statuses, tumor localizations and connections with classical oral cancer risk factors among 2660 OC patients, and have found low estrogen levels to be a strong risk factor for oral cancer. Thus we have found answer to the significant male dominancy among cancer cases, also we have clarified why female OC patients are elder then male patients.

In two 2-yers long phases, first between 01st January 1985 and 31st December 1986, second between 01st January 2005 and 31st December 2005 we have evaluated the data of 550 oral cancer inpatients and their controls to register changes in Hungarian OC epidemiology. We have come to the consequence, that the dramatic increase in numbers of Hungarian OC cases is not likely to be caused by the increasing magnitude of classical risk factors, rather we find new risk factors behind the changes.

Immunoshistochemical analysis of the samples from 15 male and 24 female OC patients we have found correlation between Estrogen receptor Alpha and Beta expression, and clinical behavior of the tumors. Our results indicate, that oral cancer cells respond to physiological Estrogen signals. As long as solely Beta receptors are found on cancer cells, the Estrogen effect is unchanged, however the emerge of additional Alpha receptors indicate a pathologic estrogen effect and a decline in prognosis.

Analyzing the occurrence of oral tumors among children, we found that OC does not occur among patients prior puberty. Benign jaw tumors were more frequent among girls.

# 9. Irodalom

1. Döbrőssy L. (2002) Cancer mortality in central-eastern Europe: Facts behind the figures. Lancet Oncol, 3(6):374-381.

2. Tusnády G, Gaudi I, Rejto L, Kásler M, Szentirmay Z. (2008) A magyar daganatos betegek túlélési esélye a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján. Magy Onkol, 52(4):339-349.

3. Kásler M, Ottó S. (2008) Európai és hazai kihívások az onkologiában. Magy Onkol, 52(1):21-33.

4. Otto S. (2003) Cancer epidemiology in Hungary and the Béla Johan National Program for the Decade of Health. Path Oncol Res, 9(126-130.

5. Döbrőssy L. (2007) A szájüregi daganatok epidemiológiája. Fogorv Szle, 100(47-52.

6. Csejtei A, Tibold A, Koltai K, Varga Z, Szanyi I, Al. E. (2009) Association between XRCC1 polymorphisms and head and neck cancer in a Hungarian population. Anticancer Res, 29(10):4169-4173.

7. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. (2004) Trends in oral cancer mortality in Europe. Oral Oncol, 40(4):433-439.

8. Levi F, Lucchini F, Negri E, Zatonski W, Boyle P, La Vecchia C. (2004) Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries 1980-2000. Ann Oncol, 15(9):1425-1431.

9. Suba Z. (2007) Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. Path Oncol Res, 13(3):195-202.

10. Suba Z, Barabás J (Eds.): A szájüregi rák megelőzése: Medicina Könyvkiadó zrt. Budapest; 2007.

11. Krolls SO, Hoffman S. (1976) Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. Journal of the American Dental Association, 92(3):571-574.

12. Rich AM, Radden BG. (1984) Squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a review of 244 cases in Australia. Journal of Oral Pathology & Medicine, 13(5):459-471.

13. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. (2001) Oral cancer among patients under the age of 35 years. J Postgrad Med, 47(171-176.

14. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. (2003) Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. Oral Oncol, 39(2):106-114.

15. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KaaS. (2001) Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people-a comprehensive literature review. Oral Oncol, 37(5):401-418.

16. Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK, Cherian T, Sugar AW, Scully C. (1992) Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. Oral Oncol - European Journal of Cancer part B, 28B(2):113-120.

17. Tsukuda M, Ooishi K, Mochimatsu I, Sato H. (1993) Head and neck carcinomas in patients under the age of forty years. Japanese J of Cancer Res, 84(748-752.

18. Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, Ferbeye L, Munoz N, Franceschi S. (2001.) Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. Br J Cancer, 85(1):46-54.

19. Johnson NW. (2001) Etiology and risk factors for oral cancer, with special reference to- bacco and alcohol use. Hungarian Oncol, 45(115-122.

20. Decker J, Goldstein JC. (1982) Risk factors in head and neck cancer. NEJM, 306(19):1151-1155.

21. Jovanovic A, Sculten EA, Kostense PJ, Snow GB, Van Der Waal I. (1993) Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. Journal of Oral Pathology & Medicine, 22(10):459-462.

22. Reibel J. (2003) Tobacco and oral diseases: update on the evidence, with recommendations. Med Princ Pract, 12(1):22-32.

23. Falk RT, Pickle LW, Morris BL, Mason TJ, Buffler PA, Fraumeni JFJ. (1989) Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. Cancer Res, 49(14):4024-4029.

24. Franceschi S, Bidoli E, Negri E, Barbone F, C. LV. (1994) Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 3(4):299-304.

25. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C. (1990) Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in northern Italy. Cancer Res, 50(20):6502-6507.

26. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. (2001) Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. Alcohol Research & Health, 25(4):263-270.

27. Brown LM. (2005) Epidemiology of alcohol-associated cancers. Alcohol, 35(3):161-168.

28. Tsuji S, Kawai N, Tsuji M, Kawano S, Hori M. (2003) Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis: a perigenetic pathway. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 18(1):82-89.

29. Poschl G, Seitz HK. (2004) Alcohol and Cancer. Alcohol & Alcoholism, 39(3):155-165.

30. Kurkivuori J, Salasouro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Gronroos L, Meurman JH, Salaspuro M. (2007) Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. Oral Oncol, 43(2):181-186.

31. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. (1997) Epidemiology and prevention of oral cancer. Oral Oncol, 33(5):302-312.

32. Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, Talamini R, Serraino D, La Vecchia C. (1991) Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. Int J Cancer, 47(1):20-25.

33. La Vecchia C. (2004) Mediterranean diet and cancer. Public Health Nutrition, 7(7):965-968.

34. Podlodowska J, Szumiło J, Podlodowski W, Starosławska E, Burdan F. (2012) Epidemiology and risk factors of the oral carcinoma. Pol Merkur Lekarski, 32(188):135-137.

35. Behnoud F, Torabian S, Zargaran M. (2011) Relationship between oral poor hygiene and broken teeth with oral tongue squamous cell carcinoma. Acta Med Iran, 49(3):159-162.

36. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Goran HB, Andersson G. (2005) Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol, 125(12):1327-1336.

37. Huo Q, Zhang N, Yang Q. (2012) Epstein-Barr virus infection and sporadic breast cancer risk: a meta-analysis. PLoS One, 7(2).

38. Cobo F, Talavera P, Concha A. (2008) Review article: relationship of human papillomavirus with papillary squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: a review. Int J Surg Pathol, 16(2).

39. Mclaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. (2012) Cancer associated human papillomaviruses. Curr Opin Virol.

40. Amarante MK, Watanabe MA. (2009) The possible involvement of virus in breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol, 135(3):329-337.

41. Gillison ML, Shah KV. (2001) Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head neck cancers. Curr Opin Oncol, 13(3):183-188.

42. Lingen MW, Xiao W, Schmidt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P, Perez-Ordonez B, Jordan RC, Gillison ML. (2012) Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. Oral Oncol.

43. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. (2012) Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. Head Neck Pathol, 6(1):104-120.

44. Chaturvedi AK. (2012) Epidemiology and Clinical Aspects of HPV in Head and Neck Cancers. Head Neck Pathol, 6(1):16-24.

45. Butt FM, Chindia ML, Rana F. (2012) Oral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus positive patients: clinicopathological audit. J Laryngol Otol, 126(3):276-278.

46. Naidu A, Havard DB, Ray JM, Wright JM. (2011) Oral and maxillofacial pathology case of the month. Kaposi's sarcoma. Tex Dent J, 128(4):376-377.

47. Streilein JW. (1991) Immunogenetic factors in skin cancer. NEJM, 325(12):884-887.

48. Carniol PJ, Fried MP. (1982) Head and neck carcinoma in patients under 40 years of age. Ann Otolaryngol, 91(2):152-155.

49. Jones JB, Lampe HB, Cheung HW. (1989) Carcinoma of the tongue in young patients. J Otolaryngol, 18(3):105-108.

50. Newman AN, Rice DH, Ossoff RH, Sisson GA. (1983) Carcinoma of tongue in persons younger than 30 years of age. Arch Otolaryngol, 109(5):302-304.

51. Suba Z, Barabás J, Szabó G, Takács D, Ujpál M. (2005) Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. Diabetes Care, 28(1):228.

52. Ujpál M, Matos O, Bíbok G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. (2004) Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. Diabetes Care, 27(3):770-774.

53. Mealey BL, Moritz AJ. (2000) Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. Periodontology, 32(59-81.

54. Beulens JW, Stolk RP, Van Der Schouw YT, Grobbee DE, Hendriks HF, Bots ML. (2005) Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes among older women. Diabetes Care, 28(12):2933-2938.

55. Eliasson B, Attval S, Taskinen MR, Smith U. (1994) The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. Arteriosclerosis & Thrombosis, 14(12):1946-1950.

56. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Kluft C, Hendriks HF. (2004) Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor alpha and insulin sensitivity. Diabetes Care, 27(1):184-189.

57. Reaven GM. (1988) Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37(12):1595-1607.

58. Defronzo RA, Ferrannini E. (1991) Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 14(3):173-194.

59. Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság - A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. Budapest: Tudomány Kiadó; 2011.

60. Halmos T, Jermendy, Gy. (2000) Metabolikus X szindróma az ezredfordulón. (Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). Orv Hetil, 141(2701-2710.

61. Pickup JC, Crook, M. A. (1998) Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia, 41(1241-1248.

62. Cseh K, Baranyi É, Winkler G. (1999) The role of cytokines of the innate and adaptive immune system in the regulation of insulin resistance. Diabetologia, 42(497-498.

63. Bloomgarden ZT. (2004) Definitions of the insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Care, 27(3):824-830.

64. Morimoto LM, White E, Chen Z, Al. E. (2002) Obesity, body size and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control, 13(8):741-751.

65. Bruning PF, Bonfrer JM, Van Noord PA, Al. E. (1992) Insulin resistance and breast cancer risk. Int J Cancer, 52(4):511-516.

66. Copeland GP, Leinster SJ, Davis JC, Al. E. (1987) Insulin resistance in patients with colorectal cancer. Brit J Surg, 74(11):1031-1035.

67. Yeung NG, Husain J, Waterfall N. (2003) Diabetes mellitus and bladder cancer: an epidemiological relationship? . Path Oncol Res, 9(30-31.

68. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Al. E. (1998) Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States). Cancer Causes Control, 9(1):3-9.

69. Gullo L. (1999) Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Ann Oncol, 10(4):79-81.

70. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. (2003) Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. Int J Cancer, 105(3):408-412.

71. Liehr JG. (2000) Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? Endocrine Reviews, 21(1):40-54.

72. Diamanti-Kandarakis E. (2004) Hormone replacement therapy and risk of malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 16(1):73-78.

73. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CPJ. (1996) Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. Obstet Gynecol, 87(1):6-12.

74. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Simonato L, Negri E, La Vecchia C. (2001) Oesophageal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. Br J Cancer, 85(3):341-345.

75. La Vecchia C, D'avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini F, Decarli A. (1994) Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. Int J Cancer, 59(6):761-764.

76. Olsson H, Bladström AM, Ingvar C. (2003) Are Smoking-Associated Cancers Prevented or Postponed in Women Using Hormone Replacement Therapy? Obstet Gynecol, 102(3):565-570.

77. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Moroni S, Chatenoud L, Bolis G. (1997) Case-control study of estrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. BMJ, 315(7100):85-88.

78. Rodriguez C, Feigelson HS, Deka A, Al. E. (2008) Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 17(655-660.

79. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. (2003) Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. NEJM, 348(7):645-650.

80. Suba Z: Systemic risk factors for oral cancer: Estrogen deficiency and insulin resistance. Chapter VIII. Volume Progress in oral cancer research. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2008.

81. Suba Z: Estrogen deficiency as cancer risk factor. Chapter V. Volume Estrogen versus cancer. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009.

82. Reckelhoff JF. (2005) Sex steroids, cardiovascular disease, and hyper-tension. Hypertension, 45(2):170-180.

83. Austad SN. (2006) Why women live longer than men: Sex differences in longevity. Gender Medicine, 3(79-92.

84. Weinstein I, Bernard - Begemann M, Zhou P, Han EKH, Sgambato A, Doki Y, Arber N, Ciaparrone M, Yamamoto H. (1997) Disorders in Cell Circuitry Associated with Multistage Cercinogenesis: Exploitable Targets for Cancer Prevention and Therapy. Clin Cancer Res, 3(12):2696-2702.

85. Tompa A. (2005) A környezeti ártalmak rákkeltő hatása. Magyar Tudomány, 7(8).

86. Vermeulen L, Sprick MR, Kemper K. (2008) Cancer stem cells - old concepts, new insights. Cell Death Differ, 15(6):947-958.

87. Tímár J, Remenár É. (2009) Fej-nyaki rákok molekuláris terápiája. Orvosképzés, 84(3):143-150.

88. Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, Jelinek J, Tang H, Liu DD, Lang W, Issa JP, J.J.; L, Mao L. (2007) Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. J Clin Oncol, 25(16):2164-2170.

89. Deberardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Al. E. (2008) The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. Cell Metabolism, 7(1):11-20.

90. Warburg O, Posener K, Negelein E. (1924) Ueber den Stoffwechsel der Tumoren. Biochemische Zeitschrift, 152(1):319-344.

91. Gillies RJ, Gatenby RA. (2007) Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis. Cancer and Metastasis Reviews, 26(2):311-317.

92. Vaupel P. (2004) The Role of Hypoxia-Induced Factors in Tumor Progression. The Oncologist, 9(5):10-17.

93. Nurwidya F, Takahashi F, Minakata K, Murakami A, Takahashi K. (2012) From tumor hypoxia to cancer progression: the implications of hypoxia-inducible factor-1 expression in cancers. Anat Cell Biol, 45(2):73-78.

94. Tóth J. (2007) Az oxigenizáció hatása a daganatok biológiai viselkedésére. Orv Hetil, 148(30):1415-1420.

95. Tóvári J, Gilly R, Rásó E, Paku S, Bereczky B, Varga N, Vágó A, Tímár J. (2005) Recombinant human erythropoietin alpha targets intratumoral blood vessels, improving chemotherapy in human xenograft models. Cancer Res, 65(16):7186-7193.

96. Tímár J, Győrffy B, Rásó E. (2010) Gene Signature of the Metastatic Potential of Cutaneous Melanoma. Clinical & Experimental Metastasis, 27(6):371-387.

97. Vaupel P. (2006) The Role of Hypoxia-Induced Factors in Tumor Progression. The Oncologist, 9(5):1-15.

98. Suba Z: A szájüreg klinikai pathológiája. Budapest: Medicina; 1999.

99. Ankur B, Sonal S, Monali C. (2010) Histopathological Grading Systems In Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review. J Int Oral Health, 2(4).

100. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. (2011) A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. J Oral Maxillofac Pathol, 15(2):168-176.

101. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L. (2009) TNM Classification of Malignant Tumours - 7th Edition. Union for International Cancer Control, 1(

102. Minisztérium E. (2007) Protokoll a szájgarat daganatok ellátásáról.

103. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. (2002) Neck Dissection Classification Update. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg, 128(7).

104. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E, C; VL, Awada A, Van Denweyngaert D, Nguyen H, Le Bouder C, Castelijns JA *et al*. (2004) Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. Ann Oncol, 15(4):638-645.

105. Hitt R. (2006) Induction chemotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol, 10(1):42-44.

106. Barclay SC, Turani D. (2010) Current practice in dental oncology in the U.K. Dent Update, 37(8):555-561.

107. Winguist E, Oliver T, Al. E. (2007) Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head and Neck, 29(1):38-46.

108. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol, 22(1):69-76.

109. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, C.U.; J, R; S, Raben D, Jassem J *et al*. (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. NEJM, 354(6):567-578.

110. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D *et al*. (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. NEJM, 359(11):1116-1127.

111. Le Tourneau C, Siu LL. (2008) Molecular-targeted therapies in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck. Curr Opin Oncol, 20(3):256-263.

112. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM, Urba SG, Eisbruch A, Teknos TN, Chepeha DB *et al*. (2008) Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. J Clin Oncol, 26(19):3138-3146.

113. Rogers SJ, Harrington KJ, Rhys-Evans P, O-Charoenrat P, Eccles SA. (2005) Biological significance of c-erbB family oncogenes in head and neck cancer. Cancer Metastasis Rev, 24(1):47-69.

114. Suba Z, Kásler M. (2012) Az inzulin és az ösztrogén kölcsönhatása a sejtproliferáció szabályozásában és a karcinogenezisben. Orv Hetil, 153(4):125-136.

115. Zapka JG, Puleo E, Taplin S, Solberg LI, Mouchawar J, Somkin C, Geiger AM, Ulcickas YM. (2005) Breast and cervical cancer screening: clinicians' views on health plan guidelines and implementation efforts. J Natl Cancer Inst Monogr, 35(1):46-54.

116. Carnelio S, Rodrigues GS, Shenoy R, Fernandes D. (2011) A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention. Indian J Surg, 73(4):256-261.

117. Suba Z: Mikroszkópos patológia medikusoknak. Budapest: Medicina Kiadó; 2008.

118. Halmos T, Hidvégi T, Jermendy G, Káplár M, Korányi L, Pados G, Paragh G, Zajkás G, Munkacsoportja) MDTM. (2002) A metabolikus szindróma defi níciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. Orv Hetil, 143(1):785-788.

119. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, J.E.; M, Rosner B, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. (1993) Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. Ann Intern Med, 119(10):992-1000.

120. Bmj. (2000) Statisztikai fogalmak magyar elnevezése. XI. rész. BMJ Magyar Kiadás, 2(124.

121. Prohászka Z. (2008) Kapcsolat vizsgálat II - Kontingencia táblák jelentősége és használata az epidemiológiában, diagnosztikában: RR, OR. ROC analízis. III Sz Belgyógyászati Klinika Biostatisztika előadás.

122. Víg J, Takács J, Ábrahám H, Kovács GG, Hámori J. (2005) Calretinin-immunoreactive unipolar brush cells in the developing human cerebellum. Int J Dev Neurosci, 23(8):723-729.

123. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, Gustafsson JÅ, Laine M. (2004) Estrogen receptor-Beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. Journal of Endocrinology, 180(55-62.

124. Takács D, Koppány F, Mihályi S, Suba Z. (2011) Decreased oral cancer risk by moderate alcohol consumption in non-smoker postmenopausal women. Oral oncology : , 47(6):537-540.

125. Suba Z, Maksa G, Mihályi S, Takács D. (2009) Hormonális kockázati tényezők szerepe a szájüregi rák kialakulásában. Orv Hetil, 150(17):791-799.

126. Suba Z, Mihályi S, Takács D, Gyulai-Gaál S. (2009) Szájüregi rák: Morbus Hungaricus a 21. században. Fogorv Szle, 102(2):63-68.

127. Gyulai-Gaál S, Takács D, Szabó G, Suba Z. (2007) Mixed odontogenic tumors in children and adolescents. J Craniofac Surg, 18(6):1338-1342.

128. Reaven GM. (2004) Insulin resistance, cardiovascular disease, and metabolic syndrome: How well do the emperor’s clothes fit? Diabetes Care, 27(1011-1012.

129. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. (2004) Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care, 27(10):2444-2449.

130. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Al. E. (2001) Insulin resistance as a predictor of age related diseases. J Clin Endocrinol Metab, 86(3574-3578.

131. Clark AM, Raine K, Raphael D. (2004) The American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association joint statement on preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes: Where are the social determinants? Diabetes Care, 27(3024.

132. Muti P, Quattrin T, Grant BJB, Al. E. (2002) Fasting glucose is a risk factor for breast cancer. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 11(1361-1368.

133. Nardon E, Buda I, Stanta G, Al. E. (2003) Insulin-like growth factor system gene expression in women with type 2 diabetes and breast cancer. J Clin Pathol, 56(599-604.

134. Kido Y, Nakae J, Accili D. (2001) Clinical review: The insulin receptor and its cellular targets. J Clin Endocrinol Metab, 86(972-979.

135. Kim YI. (1998) Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link? Nutr Rev, 56(275-279.

136. Hirose K, Toyama T, Iwata H, Al. E. (2003) Insulin, insulin-like growth factor-1 and breast cancer risk in Japanese women. Asian Pac J Cancer Prev, 4(239-246.

137. Balkau B, Kahn H, Courbon D, Al. E. (2001) Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: The Paris Prospective Study. Diabetes Care, 24(843-849.

138. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. (2003) Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. Diabetes Care, 26(4):1047-1051.

139. Nilsen TI, Vatten LJ. (2001) Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. Br J Cancer, 84(417-422.

140. Szabó G, Klenk G, Veér A. (1999) Correlation of the combination of alcoholism and smoking with the occurrence of cancer in the oral cavity. A screening study in the endangered population. Mund Kiefer Gesichtschir, 3(119-121.

141. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Ellison RC. (2004) Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the U.S. A cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care, 27(12):2954-2959.

142. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A. (1993) Attributable risk for oral cancer in northern Italy. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 2(3):189-193.

143. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, Talamini R, Levi F, Negri E, Rodriguez T, La Vecchia C. (2004) Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case–control study from Italy and Switzerland. Oral Oncol, 40(9):904-909.

144. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. (1999) Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. Oral Oncol, 35(4):375-378.

145. Barra S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C. (1990) Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. Int J Cancer, 46(6):1017-1020.

146. Gronbaek M, Deis A, Sorensen T, Becker U. (1995) Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. BMJ, 310(6988):1165/1169.

147. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. (1981) Alcohol and mortality: a U-shaped curve. Lancet, 1(8230):580-583.

148. Murray RP, Connett JE, Tyas SL, Bond R, Ekuma O, Silversides CK, Barnes GE. (2002) Alcohol Volume, Drinking Pattern, and Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: is there a U-shaped function? Am J Epidemiol, 155(3):242-247.

149. Hendriks HF. (2007) Moderate alcohol consumption and insulin sensitivity: observations and possible mechanisms. Annals of Epidemiology, 17(5):40-42.

150. Lavigne JA, Baer DJ, Wimbrow HH, Albert PS, Brown ED, Judd JT, Campell WS, Giffen CA, Dorgan JF, Hartman TJ *et al*. (2005) Effects of alcohol on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 in postmenopausal women. American Journal of Clinical Nutrition, 81(2):503-507.

151. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. (2006) The metabolic syndrome in women. Cardiology in Review, 14(6):286-291.

152. Wu SI, Chou P, Tsai ST. (2001) The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. Journal of Clinical Epidemiology, 54(2):117-120.

153. Mcdivit AM, Greendale GA, Stanczyk FZ, Huang MH. (2008) Effects of alcohol and cigarette smoking on change in serum estrone levels in postmenopausal women randomly assigned to fixed doses of conjugated equine estrogens with or without a progestin. Menopause, 15(2):382-385.

154. Purohit V. (1998) Moderate alcohol consumption and estrogen levels in postmenopausal women: a review. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 22(5):994-997.

155. Ragaz J, Wilson K, Frohlich J, Muraca G, Budlovsky J. (2010) Dual estrogen effects on breast cancer: endogenous estrogen stimulates, exogenous estrogen protects. Further investigation of estrogen chemoprevention is warranted. Cancer Res, 70(24):441.

156. Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. (1989) Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. Cancer Res, 49(17):4919-4924.

157. De Stefani E, Mugnoz N, Estéve J, Vasallo A, Victora CG, Teuchmann S. (1990) Maté drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. Cancer Res, 50(2):426-431.

158. Boffetta P, Garfinkel L. (1990) Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. Epidemiology, 1(5):342-348.

159. Kjaerheim K, Andersen A, Helseth A. (1993) Alcohol abstainers: a low-risk group for cancer - a cohort study of Norwegian teetotalers. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 2(2):93-97.

160. Mcgrath M, Michaud DS, De Vivo I. (2006) Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. Am J Epidemiol, 163(236-244.

161. Gago-Domingez M, Castelao JE, Yuan JM, Al. E. (1999) In-creased risk of renal cell carcinoma subsequent to hysterectomy. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 8(999- 1003.

162. Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. (1999) Oestrogen deficiency in men: where are we today? Eur J Endocrinol, 140(111-129.

163. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. (2004) Diet, nutrition and the prevention of cancer. Public Health Nutrition, 7(1A Supplement 1):187-200.

164. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Al. E. (2001) Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type-2 diabetes mellitus. JAMA, 286(2421-2426.

165. Bloomgarden ZT. (2005) Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. Diabetes Care, 28(1821-1830.

166. Nestler JE. (2000) Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. Inter-national Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders. J Internat Assoc for the Study of Obesity, 24(571-573.

167. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Al. E. (2005) Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol, 105(575-580.

168. Gadducci A, Gargini A, Pala E, Al. E. (2005) Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? Gynecol Endocrinol, 20(200-208.

169. Key TJ, Applyby PN, Reeves GK. (2003) Body mass index, serum sex hormones and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst, 95(1218-1226.

170. Onland-Moret NC, Peeters PHM, Van Der Schouw YT, Al. E. (2005) Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: A Cross-Sectional Study. J Clin Endocrinol Metab, 90(1414-1419.

171. Neville BW, Day TA. (2002) Tumors and precancerous lesions of the oral cavity. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 52(4):195-215.

172. Weikert C, Dietrich T, Boeing H, Bergmann MM, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Al. E. (2009) Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Int J Cancer, 125(2):406-412.

173. Urba SG, Carey TE, Kudla-Hatch V, Wolf GT, Forastiere AA. (1990) Tamoxifen therapy in patients with recurrent laryngeal squamous carcinoma. Laryngoscope, 100(1):76-78.

174. Virolainen E, Tuohimaa P, Aitasalo K, Kyttä J, Vanharanta-Hiltunen R. (1986) Steroid hormone receptors in laryngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg, 94(4):512-517.

175. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. (2002) Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. Ann Oncol, 13(7):1087-1093.

176. Rodriguez C, Feigelson HS, Deka A, Patel AV, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. (2008) Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomark & Prev, 17(655-660.

177. Siegfried JM. (2001) Women and lung cancer: does oestrogen play a role? Lancet Oncol, 2(8):506-513.

178. Muscat J, Richie JJ, Thompson S, Wynder E. (1996) Gender differences in smoking and risk for oral cancer. Cancer Res, 56(5192-5197.

179. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, Al. E. (1997) Human estrogen receptor -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. J Clin Endocrinol Metab, 82(4258-4265.

180. Lukits J, Remenár E, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Tímár J. (2007) Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. Int J Oncol, 30(1):155-160.

181. Grenman R, Virolainen E, Sharipa A, Carey T. (1987) In vitro effects of tamoxifen on UM-SCC head and neck cancer cell lines: correlation with the estrogen and progesterone receptor content. Int J Cancer, 39(1):77-81.

182. Wu C-T, Chang Y-L, Shih J-Y, Lee Y-C. (2005) The significance of estrogen receptor in 301 surgically treated non–small cell lung cancers. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 130(4):979-985.

183. Skova BG, Fischerb BM, Pappotc H. (2008) Oestrogen receptor Beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. Lung Cancer, 59(88-94.

184. Skiavounou A, Iakovou M, Kontos-Toutouzas J, Kanellopoulou A, Papanikolaou S. (2005) Intra-osseous lesions in Greek children and adolescents. A study based on biopsy material over a 26-year period. J Clin Pediatr Dent, 30(2):153-156.

185. Gyulai-Gaál S: Fogazati rendellenességek és csontdefektusok fogsebészeti ellátása. Semmelweis Egyetem; 2007.

186. Adebayo ET, Ajike SO, Adekeye EO. (2002) Odontogenic tumours in children and adolescents: a study of 78 Nigerian cases. J Craniomaxillofac Surg, 30(5):267-272.

187. Osterne RL, Brito RG, Alves AP, Cavalcante RB, Sousa FB. (2011) Odontogenic tumors: a 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 111(4):474-481.

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 10. Saját publikációk jegyzéke

**PhD. tézisekkel kapcsolatos tudományos közlemények jegyzéke lektorált folyóiratokban**

1. Suba Zs, Barabás J, Szabó Gy, **Takács D**, Újpál M. (2005) Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors.
Diabetes Care 28(1): 228.

2. Suba Zs, Barabás J, **Takács D**, Szabó Gy, Újpál M. (2005) Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydaganatok epidemiolgógiai összefüggései.
Orvosi Hetilap 146(33): 1727-1732.

3. Gyulai-Gaál Sz, **Takács D**, Szabó Gy, Suba Zs. (2007) Mixed odontogenic tumors in children and adolescents.
Journal of Craniofacial Surgery 18: 1338-1342.
*impakt faktor:* 0,653

4. Suba Zs, Mihályi Sz, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz. (2009) Szájüregi rák: Morbus Hungaricus a 21. században.
Fogorvosi Szemle 102(2) 63-68.

5. Suba Zs, Maksa Gy, Mihályi Sz, **Takács D**. (2009) Hormonális kockázati tényezők szerepe a szájüregi rák kialakulásában.
Orvosi Hetilap 150(17): 791-799.

6. **Takács D**, Koppány F, Mihályi SZ, Suba Zs. (2011) Decreased oral cancer risk by moderate alcohol consumption in non-smoker postmenopausal women.
Oral Oncology 47(6): 537-540.
*impakt faktor:* 2,857

DOI:10.14753/SE.2013.1854

**PhD. tézisekkel NEM kapcsolatos tudományos közlemények jegyzéke lektorált folyóiratokban**

1. Suba Zs, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz, Kovács K, Velich N, Szigeti K, Szabó Gy. (2004) Alveolaris csontregeneráció serkentése thrombocyta-dús plasma és Cerosorb-graft kombinációjával Beagle kutyákban. Szövettani és hiosztomorfometriai vizsgálatok.
Fogorvosi Szemle 97(4):143-149.

2. Suba Zs, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz, Kovács K. (2004) Facilitation of beta-tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platlet-rich plasma id Bagle dogs: A histologic and histomorphometric study.
International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 19(6): 832-838.
*impakt faktor:* 1,772

3. Suba Zs, **Takács D**, Matusovits D, Barabás J, Fazekas A, Szabó Gy. (2006) Maxillary sinus floor grafting with beta-tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone.
Clinical Oral Implants Research 17: 102-108.
*impakt faktor:* 2,497

4. Matusovits D, Suba Zs, **Takács D**, Turzó K, Donath K, Fazekas A. (2008) A pilot study of Cerasorb and bio-oss enhanced new bone formation in animal model.
Acta Biologica Hungarica 59(3): 327-334.
*impakt faktor:* 0,619

5. Suba Zs, **Takács D**, Gyulai-Gaál Sz, Joób-Fancsaly Á, Szabó Gy, Undt G, Barabás J. (2009) Tophaceous gout of the temporomandibular joint – A report of two cases.
Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67(7):1526-1530.
*impakt faktor:* 1,580

DOI:10.14753/SE.2013.1854

**Összesítés**

| | |
|---|---|
| Közlemények száma: | 11 |
| Magyar nyelvű | 4 |
| Angol nyelvű magyar : | 1 |
| Angol nyelvű nemzetközi: | 6 |

| | |
|---|---|
| Impakt faktor társszerzőként: | 7,121 |
| Impakt faktor első szerzőként: | 2,857 |
| Összes impakt faktor: | 9,978 |

DOI:10.14753/SE.2013.1854

# 11. Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondok köszönetet Dr. Suba Zsuzsanna egyetemi tanárnak, korábbi témavezetőmnek és Dr. Tímár József professzor úrnak, jelenlegi témavezetőmnek hogy lehetőséget adtak ennek az érdekfeszítő témának a feldolgozására. Nélkülük ez a munka nem születhetett volna meg. Köszönettel tartozom Dr. Barabás József professzor úrnak, a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika jelenlegi igazgatójának, és Dr. Szabó György professzor úrnak, a Klinika korábbi igazgatójának, akik lehetővé tették, hogy a Klinika beteganyagában kutatásokat végezzek, és az adatokat felhasználhassam munkám során. Köszönöm Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs tanár úrnak a gyermekkori odontogén daganatok ellátása során szerezett tapasztalatait és a témához kapcsolódó adatgyűjtésben nyújtott segítségét.

Köszönöm nagynénémnek, Dr. Suba Ilonának, hogy az inzulinrezisztenciával és diabetesszel kapcsolatos kérdésekben értékes szakmai segítséget nyújtott. A klinikai epidemiológiai vizsgálatok adatfeldolgozásában és a kórlapok keresésében, valamint a szövettani vizsgálatok szakszerű előkészítésében Szabóné Maksa Györgyi a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika Orálpatológiai Osztályának szövettani asszisztense nyújtott felbecsülhetetlen segítséget. Az immunhisztokémiai munkák során Magyar Tünde szövettani asszisztens segítségére mindenkor számíthattam.

Dolgozatom képanyagához Dr. Németh Zsolt egyetemi docens a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika osztályvezető főorvosa számos kiváló klinikai fotóval járult hozzá, ezzel is emelve a munka színvonalát, köszönet érte.

Köszönöm jelenlegi kollégáim és korábbi tanáraim támogatását és segítségét.

Végezetül külön mondok köszönetet édesapámnak, Dr. Takács Józsefnek, múlhatatlan támogatásáért, az immunhisztokémiai vizsgálatok során adott értékes tanácsaiért és metodikai tapasztalataiért, valamint a dolgozat formai kialakításában nyújtott segítségéért.