

Az oralis carcinomák etiológiája és rizikófaktorai, különös tekintettel a dohányzásra és az alkoholfogyasztásra

Johnson, Newell W.

Guy's, King's and St Thomas' Schools of Medicine,
Dentistry and Biomedical Sciences, London, UK

Állatkísérletek, a lehetséges mechanizmusok in vitro vizsgálata, biológiai valószínűség, és jelentős epidemiológiai érvek szólnak amellett, hogy a dohány –füsttel vagy füst nélkül– világszerte a szájüregi rák legfontosabb kóroka. Magyarországon főként cigaretta formájában fogyasztják a dohányt, prevalenciája Európában a legmagasabbak között van: így nem meglepő, hogy napjainkban Magyarországon fordul elő a legtöbb szájüregi rák. A dohányzás azonban – dózisfüggő módon – szinergista hatását az alkoholfogyasztással, az eredmény ily módon nagymértékben összetevődik, a szájüregi rákincidencia növekedése Európában valószínűleg összefügg az utóbbi évtizedekben növekvő alkoholfogyasztással, miközben a dohányzás nem csökkent. Viszonylag kicsi az örökletes tényezők, környezeti ágensek, hiányos táplálkozás, fertőzések, vírusok és gombák, valamint a rossz szájhigiéné/szájüregi egészségi ellátás hatása. Érthető tehát a primer megelőzésre való törekvés, melynek magában kell foglalnia a dohányzás mellőzését, az alkoholfogyasztás csökkentését, megfelelő táplálkozással és fogászati ellátással kiegészítve. *Magyar Onkológia 45:115-122, 2001*

Animal experiments, in vitro studies of mechanisms, biological plausibility and massive epidemiological evidence prove that tobacco – smoked and unsmoked – is the major cause of oral cancer in the world. In Hungary today tobacco is mostly smoked in cigarettes, the smoking prevalence being amongst the highest in Europe: it is no surprise that Hungary has the highest rate of oral cancer in the world today. Tobacco use, however, synergises with heavy alcohol use in a dose dependent manner, the effect being supermultiplicative: most of the rising incidence of oral cancer in Europe is probably due to rising alcohol consumption in recent decades in the presence of continuing high levels of tobacco use. Smaller roles can be ascribed to inherited predisposition, environmental agents, poor diet, infections with viruses and fungi and poor oral hygiene/oral health care. The approach to primary prevention is thus clear, and must emphasise tobacco avoidance and sensible use of alcohol, together with good nutrition and dental care. *Johnson NW. Aetiology and risk factors for oral cancer, with special reference to tobacco and alcohol use. Hungarian Oncology 45:115-122, 2001*



A „Rizikótényezők a szájüregi daganatok kialakulásában” c. symposiumon elhangzott előadás, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2001. március 23-24.

Levelezési cím: Dr. Newell W. Johnson, Department of Oral and Maxillofacial Medicine and Pathology, Guy's, King's and St Thomas' Schools of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, GKT Dental Institute, Caldecot Rd, London SE5 9RW, U.K. Tel: 44-20-7346-3608 Fax: 44-20-7346-3624

Bevezetés

Az etiológia a betegségek okaival foglalkozó tudományterület. Minden betegségnek vannak hajlamosító és közvetlenül kiváltó okai. A hajlamosító tényezők általában örökletesek, egyébként többnyire szociális, kulturális és környezeti okok együttesen szerepelnek etiológiai faktorként. Ebből következik, hogy a dohányzást és az alkoholfogyasztást, mivel mindkettő biztosan jelentős kockázattal jár a szájüregi rákok keletkezésében, e daganatok etiológiájában megfelelően értékeljük. A szerzőnek szilárd meggyőződése, hogy a dohányzás a szájüregi rák keletkezésében a legjelentősebb tényező, azonban e daganatok utóbbi évtizedben észlelt növekedését, a változatlan szintű dohányzás mellett, a nagymértékű alkoholfogyasztás okozza.

Családi és genetikus hajlam

A hatás nem erős, de kétségtelenül létezik. Magyarázata valószínűleg nagyrészt a sejtciklus kontrolljában résztvevő gének polimorfizmusa, és a kémiai karcinogéneket méregtelenítő enzimek kódolási hibája (31).

Foglalkozási ártalom: napsugárzás és légköri szennyezés

Szabadban dolgozók, pl. földművesek, halászok, erdőmunkások és postai kézbesítők az ultraibolya fény okozta ajakráknak vannak kitéve, különösen olyan országokban, ahol a tiszta levegőben az UV-fény könnyen áthalad, jöllehet ez csak az év egy részében történik, mint pl. Finnországban (47), az Egyenlítőhöz közeli területeken, ahol hosszú órákon át süt a nap, és a túlnyomóan mezőgazdasági Görögországban, ahol az ajakrák a szájüregi rákok 60%-át teszi ki (1).

A városi/vidéki fej-nyaki rák-incidencia közötti különbséget a légkör szennyeződése is befolyásolja. Német vizsgálatok fokozott kockázatot mutattak ki munkahelyi légszennyeződés, a közlekedés torlódása („traffic jam”) a munkahelyre menet, a közlekedésből származó kigőzölgések a

1. táblázat.

A dohányzás okozta leggyakoribb daganatok

Rák: tüdő, hólyag, pancreas, szájüreg, nyelőcső, garat és gége
Krónikus obstruktív tüdőbetegségek, és a légzőrendszer egyéb megbetegedései
Érrendszeri betegségek, ideértve a coronaria artériák és a perifériás erek megbetegedéseit
Peptikus fekély

2. táblázat.

Alkoholfogyasztási és dohányzási szokások 690 szájüregi rákos betegnél Amsterdamban, 1971-1991 között (35)

Dohány és alkohol	56%
Csak dohány	14%
Csak alkohol	5%
Egyik sem	25%

lakóhelyen, valamint a szabad levegő szennyeződése miatt. Ezek a jelenségek valamennyi fejnyaki daganat keletkezésében részt vesznek, de hatásuk statisztikailag nem szignifikáns. Ugyanakkor a háztartási fűtés, a fosszilis fűtőanyagokkal való fűtés statisztikailag szignifikáns kockáztnövelést hoz létre. A szennyeződésnek valószínűleg egyik legfontosabb tényezője a környezeti, azaz passzív dohányzás. Különösen nagy a gyerekek egészségkárosodása, és számos adat bizonyítja, hogy növeli a felnőttek tüdő- és egyéb szervi rákincidenciáját, valamint a légzőszervi, és szív-érrendszeri betegségek gyakoriságát.

Immunszuppresszió

HIV/AIDS-fertőzésben szenvedők bizonyos daganatok kockázatának vannak kitéve. Ez legtöbbször Kaposi-sarcoma, mely többnyire a szájüregben jelentkezik (17), és a lymphoma, mely a szájnyálkahártyán vagy az állkapocsban, intraossealisan mutatható ki (34). A felső légutak, emésztőszervek laphámrákja e betegcsoportban nem gyakoribb, és a HIV betegek jellegzetes hajlas leukoplakiája sem alakul át malignusan. Mindenesetre e daganatok valamelyikében szenvedő HIV-pozitív betegek prognózisa rosszabb, figyelembe véve az életkor, stádium és a daganat elhelyezkedésének hatását (52). Szervtranszplantált betegeknél az ajakrákkockázat nagyobb, elsősorban UV-fény hatására, de a dohányzás is jelentős kóroki tényezőként szerepel (37).

A dohányzás

Bevezetés

A dohány világszerte az egyik legfontosabb rákkeltevő anyag. Az alkohol, szinergizmusban a dohánnyal, a felső légutak és emésztőtraktus laphámrákjának jelentős kockázati tényezője (SCC = squamous cell carcinoma): többszörösére emeli a szájüregi rákok számát, hozzáadódik a gégetumrok növekedéséhez, és a kettő között helyezkedik el a nyelőcsődaganatok keletkezésében (19). Az egyes tényezőket, mivel többnyire összeadódnak, nehéz egymástól különválasztani. Összevéve, a dohányzás, a jelentős alkoholfogyasztás és a hiányos étrend a fej-nyaki daganatok több mint 90%-áért felelős. A megelőzést szolgáló eljárásokat ennek figyelembevételével kell kidolgozni. Doll és mtsai (13) hosszú ideig dohányzó angol orvosok adatainak feldolgozásával megállapította, hogy a rendszeres dohányzók mintegy felének halálát a dohányzás okozta (1. táblázat). Az iparilag fejlett országok 35-69 éves férfi lakosságának daganatos halálozását 40-45%-ban a dohányzás okozza, ezen belül 90-95% a tüdőrákos mortalitás, 85% feletti a szájüregi rák, 75% a krónikus obstruktív tüdőbetegségek, és 35% a szív-érrendszer megbetegedéseinek haláloka.

Az adatokból látható, hogy a felső légúti- és emésztőtraktus daganatos megbetegedései állnak az első helyen, a dohányzásellenes tanácsadást tehát a tüdőrák, a tüdő egyéb krónikus betegségei,

és a szív-érrendszer vonatkozásában kell kezdeni. A dohányzás a szájüreg számos betegségét és kóros tüneteit lobbantja fel, ennek folytán a fogorvosok fontos szerepet játszanak a dohányzás abahagyásának nem könnyű munkájában (32, 58).

A dohányzás formái: általános áttekintés

Magyarországon, de Közép-Európában másutt is, a gyári készítésű cigaretta, szivar, vágott végű rövid szivar, a lazán töltött pipa, és a házilag készített cigaretta a dohányzás leggyakoribb formája. Szájba vagy az orrníylásokba helyezve, nem égő formában is használják a dohányt. Rendkívül nagy a különbség az egyes cigarettafajták között attól függően, mennyi kátrányt, nikotint és nitrózamint tartalmaznak, mennyi pácoló anyagot adnak hozzá, égve vagy égés nélkül használják, végül, milyen módon ég el a dohány (21).

Dohányzás és a fej-nyaki daganatok

A dohányzás nyilvánvaló karcinogén hatásának legátfogóbb összefoglalása még ma is az IARC 1986-os publikációja (28).

A pipázást sokáig az ajakrákkal hozták összefüggésbe, ahol a nyál anyaga és áteresztőképessége, esetleg a hő szerepelhet kofaktorként. Az irodalmi adatok általában amellel szólnak, hogy a pipa és a szivar kisebb kockázatot jelent a szájüregi rák keletkezésében, mint a cigaretta (61), azonban egy Észak-Olaszországból származó publikáció (19) szerint a pipa és a szivar nagyobb rákkockázattal jár, mint a cigaretta. A szivarozás mostanában ismét divatba jött, mind Észak-Amerikában, mind Nyugat-Európában. A szivarfüst nagyobb koncentrációban tartalmaz toxikus és karcinogén anyagokat, mint a cigaretta, és biztosan okoz tüdő- és felsőlégúti, ill. emésztőtraktusrákot (3).

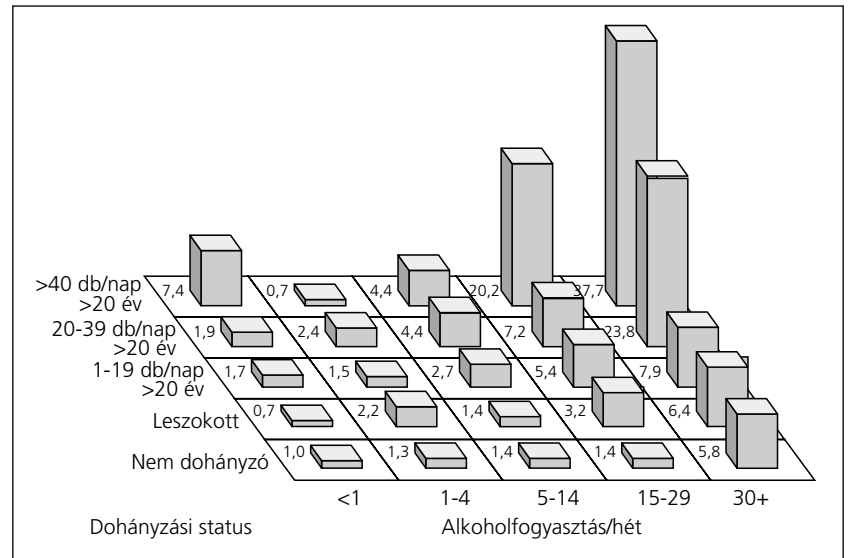
Az indiai szubkontinensen a dohányzás a hagyományosan, házilag készített Bidivel történik, amely kis mennyiségű, Temburni levélbe csavart dohányból áll és még a cigarettánál is veszélyesebb (12).

A dohányzás kockázatának pontos mennyiségi megállapítása a felsőlégúti rák kialakulásában, az alkohollal való szinergizmusa miatt igen nehéz (2. táblázat). Az Egyesült Államokban végzett esetkontroll-vizsgálat megfelelő bizonyítékát adta a dohány és az alkohol dózis-válasz összefüggésének (1. ábra). Ilyen vizsgálatokat folyamatosan végeznek pl. Madridban, a kockázati arány („Odds Ratio”) kiszámítására. Ez az érték napi több mint 20 cigaretta elszívásánál közel 8, és napi 50 gramm alkohol elfogyasztása után 5 felett alakult (44). Igen nagy érdeklődésre tarthat számot a magyar férfi lakosságban a szájüregi, garat- és gégerákos halálozás rendkívül gyors növekedése, amit alapvetően a dohányzás és alkoholfogyasztás okoz: az oropharyngealis rák esetében az 1990-94-es évek 16/100 000 lakos aránya 2000-2004-re 35/100 000-re emelkedik (9).

A szájüregi rák anatómiai elhelyezkedése és a dohányzás közötti összefüggés kevésbé tisztázott, mint a füstmentes dohányé. A karcinogén anya-

gok a nyálban gyűlnek össze, és az ún. „elfolyási területen” a szájfeneken, a nyelv ventrális és laterális részén hoznak létre rákot. Mashberg és Meyers (42) USA populációját mutatta ki, hogy 202 tünetmentes, erythroplasia talaján kialakult rákból 201 három területen helyezkedett el: szájfenekek (101), a nyelv ventrális vagy laterális része (36) és a lágyszájpad (64). Jovanovic és mtsai (35)

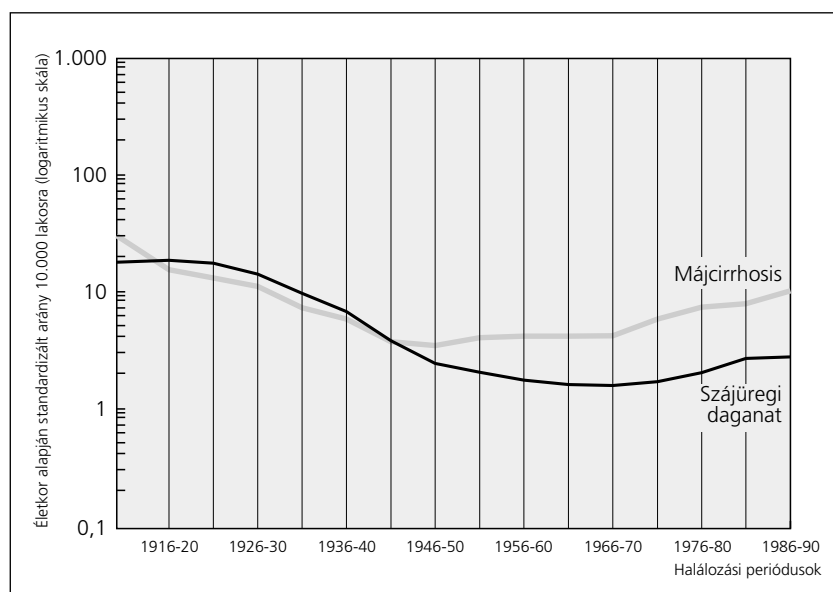
1. ábra. A szájüregi- és garatrák relatív kockázata az Egyesült Államokban, összehasonlítva az alkohol- és dohányfogyasztással (6)



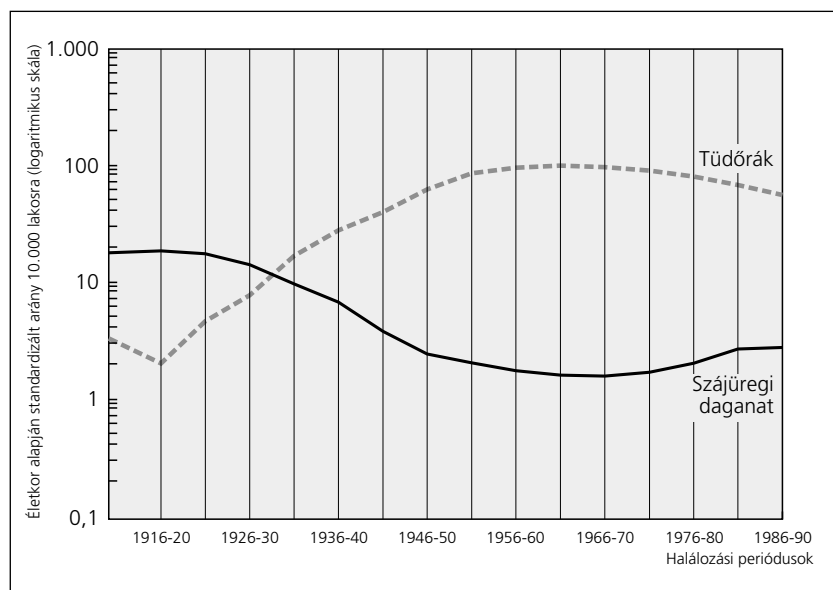
3. táblázat: A dohányfüst bizonyítottan karcinogén anyagai (11)

Osztály	
Aromás szénhidrogének	Benzén
Monociklikus	Benz (a) antracén
Diciklikus és policiklikus	Benzo (b) fluorantén
	Benzo (j) fluorantén
	Benzo (k) fluorantén
	Benzo (a) pirén
	Dibenzo (a,h) antracén
	Dibenzo (a,e) pirén
	Dibenzo (a,h) pirén
	Dibenzo (a,i) pirén
	Dibenzo (a,l) pirén
	Ideno (1,2,3-c,d) pirén
	5-metilkrizén
aldehidek	Acetaldehid
	Formaldehid
Nitrogénvegyületek	(4-metilnitrózamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (MNK)
N-nitrozovegyületek	N-nitrozodimetilamin (NDMA)
	N-nitrozodietilamin
	N-nitroso-N-metilamin (NEMA)
	N-nitrozonornikotin (NNN)
	N-nitrozopirrolidin (NPYR)
	N-nitrozopiperidin
	N-nitroso-n-butilamin
	N-nitrozodi-n-propilamin
policiklikus azarének	Dibenzo (a,h) acridin
	Dibenzo (a,j) acridin
vegyes nitrogénvegyületek	4-aminobifenil orto-anizidin
	1,1-dimetilhidrazin
	2-naftilamin
	2-nitropropán
	uretán

2.a ábra
A szájüregi rákmortalitás alakulása Angliában és Walesben, 1911-1990 között 35-64 éves férfiaknál, összehasonlítva a májcirrhosis-mortalitással (24)



2.b ábra
A szájüregi rákmortalitás alakulása Angliában és Walesben 1911-1990 között 35-64 éves férfiaknál, összehasonlítva a tüdőrák-mortalitással tendenciájával (24)



Amsterdamban végzett vizsgálata kimutatták, hogy a szájfenéken és a retromoláris régióban szignifikánsan több dohányzás okozta rák keletkezett, mint a nyelven és a buccán. Ugyanakkor egy másik, 359 dohányzó amerikai veterán katona körében végzett felmérés szerint a dohányzás inkább a légyszájpad, mint a szájüreg elülső részének daganatával volt összefüggésben, míg az alkohol a szájfenéken okozott daganatot (7). Ez annál is inkább érdekes, mert a stomatitis nicotina palati potenciálisan kevésbé malignus (kivéve azokat, akik a cigarettát az égő végével veszik szájba, „reverse smokers”), ez elsősorban a kemény szájpadot érinti, ahol jelentős hámdysplasia nélküli hyperkeratosist hoz létre. Ez eldugaszolja a kis nyálmirigyek nyílását, és gyulladást okoz. A stomatitis nicotina a nyugati országokban általában a pipázással függ össze, ebből a laesióból a kemény- és lágy szájpadon ritkán keletkezik carcinoma.

A dohány okozta karcinogenezis mechanizmusa

Több mint 300 karcinogén anyagot mutattak ki a dohányfüstben vagy vízben oldódó alkatrészeiben, melyek beszűrődnek a nyálba (28). A karcinogén anyagok közül a leggyakrabban vizsgált anyag (3. táblázat) az aromás szénhidrogén benzpirén és a dohányspecifikus nitrozaminok (TSNs, az N-nitroso-nornikotin (NNN), az N-nitroso-pirollidin (NPYR), az N-nitrozodimetilamin (NDMA), és a 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridol)-1-butanon (MNK). Már 1920 óta tudjuk, hogy a kátrány policiklikus, aromás szénhidrogéneket tartalmaz, ezért a nagy érdeklődés az „alacsony kátránytartalmú” dohányok iránt. A benzpirén igen erős karcinogén hatású, egy cigaretta 20-40 nanogrammot tartalmaz. Az N-nitrozaminok szerepét Hoffmann és Hecht vizsgálták (27). A cigarettafüst főárama 310 gramm NNN-t és 150 gramm NNK-t tartalmazhat. Ezek főként a „pirolízis” során jönnek létre, de endogén módon is jelen lehetnek egyes füstnélküli dohányokban. Hatásukat a keratinocytákra fejtik ki, de a szevezet számos egyéb szövetebe is felszívódhatnak. „DNS adduct”-okat hoznak létre, főként O6-metilguanint, amely a DNS-replikációval interferál. Valamennyi replikálódó sejt károsodik, beleértve az immunválaszban résztvevőket is. Nagyobb valószínűséggel kerülnek dohányosokba, akiknek szájnyálkahártya-permeabilitása fokozódik, különösen, ha hiperkeratotikus elváltozások is keletkeznek (14). E karcinogének metabolizmusa többnyire a cytochrom p450-es enzimjének oxigenizációjával, majd konjugációval megy végbe, ebben a folyamatban a glutation-S-transzferáz (GST) is részt vesz. A p450 és GST gének polimorfizmusát a fejnyaki rákok, de a szervezetben másutt is előforduló, dohányzással összefüggő genetikus markerek kutatása során jelenleg is vizsgálják (39).

Marihuána és fejnyaki daganat

Számos publikáció foglalkozik a marihuánaélvezők fejnyaki rákjával. A marihuánát kikapcsolódásra használók többnyire alkoholt is fogyasztanak és dohányoznak. Ennek következtében jelenleg nem lehet elkülöníteni a cannabiszívás önálló rákkeltő hatását, elméletileg azonban e kockázat biztosan fennáll.

Kevés adat áll rendelkezésre a marihuána hatásáról a potenciálisan rosszindulatú elváltozások keletkezésében, de hasonlóképpen mint a dohányosoknál, leukoedema, stomatitis nicotina, angularis cheilitis és median rhomboid glossitis gyakran előfordul (10, 18).

Alkoholfogyasztás és fejnyaki rák

Wight és Ogden (59) publikációja részletes áttekintést ad az alkohol szájüregi rákot okozó lehetséges mechanizmusáról. A tiszta ethanol sem in vitro, sem állatkísérletekben soha nem találták karcinogén hatásúnak (29). Feltételezik, hogy az italokban lévő más, közvetlenebbül ható, úgynevezett „cogenerekkel” (szinergisták) és egyéb környezeti rákkeltőkkel, pl. a dohánnyal együtt hoznak létre

rákot. Kiderült azonban, hogy felsőlégúti-emésztőszervi rákok nem dohányzó, alkoholt nem fogyasztó egyéneknél is kimutathatók (36).

A nyugati világban a szájüregi rákok számának növekedését az emelkedő alkoholfogyasztással hozták összefüggésbe. Angliában és Walesben a századfordulótól az 1930-as évekig csökkent az egy főre jutó alkoholfogyasztás, azóta azonban megkétszereződött. A májcirrhosis mortalitását az alkoholfogyasztás egészségre gyakorolt hatásának markereként használva, Hindle és mtsai (25) a század során kimutatták, hogy a szájüregi rák és a májcirrhosis mortalitása párhuzamosan halad (2.a ábra). Ha a tüdőrákos halálozást a dohányzás okozta egészségkárosodás mértékének tekintjük, feltűnő, hogyan mozog a szájüregi rákok iránya a század folyamán le és fel, ellenkező irányban (2.b ábra), bizonyítékául annak, hogy inkább az alkohol, mint a dohány okozza a szájüregi rákmortalitás megfigyelt trendjét, és következményeként, gyakoriságát. Nagy mennyiségben fogyasztva minden alkoholos ital káros, a vizsgált populáció domináns szokásai között a legveszélyesebb. Bizonyítékok állnak rendelkezésre a sörre (5), a borra (19) és a röviditalokra (63), egyesek (8) magát az ethanol is bevonták a vizsgálatba.

Nagyon érdekes helyzet állt elő Görögországban, ahol a dohányzás magas prevalenciája ellenére Európában a legalacsonyabb a szájüregi rák előfordulása; lehetséges, hogy a mediterrán étrend bizonyos védőhatást fejt ki, és bár férfiaknál észlelhető összefüggés a röviditalokkal, a nőbetegek döntő részénél sem dohány-, sem alkoholfogyasztás nem mutatható ki (62).

Az alkohol szignifikáns hatásáról kielégítő bizonyítékokat kaphatunk Észak-Olaszországból (19). Figyelemre méltó, hogy az OR (odds ratio) 95%-os CI értéke valamennyi ital esetében keresztezi az egységet, míg az összefogyasztás valóban nem lesz igen magas – több, mint heti 55 ital. Ez megegyezik a párizsi adatokkal. Ha a dohányhatást leszámítjuk, a különböző vizsgálatok eredményeként az alkoholfogyasztás önmagában is jelentékeny kockázatot képvisel a szájüregi rákok kialakulásában, 17-es, 23-as, 33-as és 70-es OR (odds ratio), vagy RR (relative risk) értékkel. Az alkoholfogyasztás önbevallása alulértékelt, ami arra utal, hogy az alkohol szerepe fontosabb lehet. Az irodalmi adatok alapján a dohány/alkohol szinergizmus a szájüreg és a garat vonatkozásában szupermultiplikált, additív és multiplikatív közötti a nyelőcső, és az additívhoz közeli a gége vonatkozásában, ami leegyszerűsítve, mindkét komponensre vonatkozóan azt jelenti, hogy a két anyag jelen van a szájüregben, az alkohol és kis mennyiségben a dohány az oesophagusban, a gége pedig főként a dohányjal jut érintkezésbe, kevésbé az alkohollal. Ezeket a hatásokat újabb német adatok is megerősítették, kimutatva, főként nőknél, hogy még kis mennyiségű alkohol napi fogyasztása is szignifikánsan növeli a rákkockázatot (43).

Az alkohol különböző módon járul hozzá a fejnyaki rák keletkezéséhez.

Az ethanol fokozza a szájnyálkahártya permeabilitását vízre, valamint számos egyéb, vízben oldható molekulára; a csoportba számos karcino-

gén anyag tartozik, in vitro fokozott NNN-áthaladást észleltek (15, 53).

A hatás 15%-nál nagyobb, mint 5%-nál, de 40% ethanolnál már nem nő tovább. Ez arra utal, hogy a mechanizmus lényege inkább az epithel permeabilitás barrierjének újrarendeződése, mint a lipid kivonása (56). A folyamat mechanizmusa a karcinogének fokozott membránpenetrációja a proliferáló keratinocitákba, ahol a rákkelő anyagok közvetlen mutagén hatást fejtenek ki. Gyomorszondán át ethanolal táplált patkányoknál csökken a sejtek közötti permeabilitásukat alkotó lipidek szintézise, ennek oka valószínűleg a máj károsodása (54).

Az ethanol közvetlen metabolitja, az acetaldehid valószínűleg helyileg keletkezik és károsítja a sejteket (16). Valóban, mérsékelt mennyiségű alkohol fogyasztása után a bakteriális dehidrogenázok hatására jelentős mennyiségben található a nyálban. Termelődése három napos antiszeptikus szájvíz használata után, szignifikánsan csökken, megegyezően azon megállapításokkal, melyek szerint a rossz szájhygiéné a szájüregi rák kialakulásának önálló kockázati tényezője.

Alkoholistáknál gyakori az alkoholos májbetegség, ez csökkenti az aktív karcinogének lebontását (36).

Az alkohol magas kalóriatartalommal rendelkezik, ezáltal csökken az étvágy. A súlyos ivásproblémákkal küzdő emberek szociálisan is megtörnek, pénzüket enivaló helyett italtra költik. Mindez elősegíti a rossz étkezés kialakulását. A májbetegség tovább rontja az anyagcserét, ennek következménye a gyakran hiányos táplálkozás.

Szajöblítők és a szájüregi rák kockázata

Winn és munkatársai (60) rendszeres szajöblítésnél fokozott rákkockázatot észleltek a férfiak 40, a nők 60%-ánál. A közölt hasonló vizsgálatok nagy részében azonban a valószínűségi arány alacsony volt, ezért az angol, kanadai és amerikai Fogorvos Társaságok engedélyezték e termékek használatát gingivitis és plakk ellen, tanácsolva, hogy az al-

4. táblázat.
Bizonyítottan
víruseredetű emberi
rákok

Vírus	Daganat
DNS-vírusok	
Epstein-Barr	Burkitt's lymphoma Orrgaratrák Immunszuppresszáltak lymphomája
Humán herpes-vírus 8 (KSHV)	Kaposi-sarcoma
Hepatitis B	Hepatocelluláris rák
Papilloma-vírusok	Jóindulatú papillomák és szemölcsök Anogenitális (incl. méhnyak) rák ?? Fejnyaki daganatok
RNS-vírusok	
Humán T-sejt-leukaemia vírus (HTLV-1)	Felnőtt T-sejt leukaemiája
HTLV-2	Hajas sejt leukaemia
HTLV-3	Bőr T-sejt leukaemia

koholtartalom a lehető legkevesebb legyen (az alkohol bizonyos antimikrobiális anyagok feloldásához szükséges). A készítmény összetételét a címén teljes egészében fel kell tüntetni.

Nem dohányzók és alkoholt nem fogyasztók szájüregi rákja

Néhány betegnél egyik vagy mindkét komponens hiányában is kialakulhat szájüregi rák. Mindemellett egyik vagy másik többnyire kimutatható: Brazíliában végzett kiterjedt vizsgálatban nem dohányzók, de nagyivók között 9,2-szer nagyobb volt a szájüregi, garat- és supraglotticus rák kockázata, mint a nem ivóké (51).

Nyilvánvaló, hogy azoknál az embereknél, akiknél az évtizedekig tartó, nagy kockázattal járó tényezők jelenléte nélkül is rák fejlődik ki, más komponensek is szerepet játszhatnak. Kevesen vannak, akik egész életük során dohány- és alkoholabstinentsek, és keveset tudunk az ő általános életvitelükről.

Nem szokatlan-e az éltrendjük? Gyanítani lehet örökletes és egyéb környezeti tényezőket is, pl. fertőzéseket. Rich és Radden (48) azt találták, hogy olyan, szájüregi rákos ausztrál betegeknek, akik soha nem dohányoztak és nem ittak szeszes italt, a rák többnyire a bucca nyálkahártyáján és a felső alveoláris gerincen keletkezett. Az amszterdami adatok (35) ezzel a megfigyeléssel megegyeznek. Hodge és mtsai (26) Kentucky népességét vizsgálva 945 fej-nyaki rákos beteg közül 33-at (3,4%) találtak, akik soha nem dohányoztak. A nem dohányzók, alkoholt nem fogyasztók között a nők, különösen az idősebbek vannak többségben, és igen kevés közöttük a szájfenéki tumor. Amerikai vizsgálatok nem dohányzók és szeszes italt nem fogyasztók között a következőket észlelték (46):

- kisszámú második primer daganat
- a primer laesiók magasabban differenciáltak
- ritkábban fordult elő orális candidiasis
- fontos: a túlélés nem jobb

5. táblázat. A fej-nyaki régió nyálkahártyájának vírusokkal társuló proliferatív elváltozásai (a felsorolás sorrendje lehetőség szerint a víruskimutatás gyakoriságát jelenti).

Figyelembe kell venni, hogy a HPV-re vonatkozóan a leggyakrabban vizsgált 6, 11, 13 és 32-es típusokat "alacsony kockázatú", a 16, 18, 31, 35 és 39-es típusokat „nagy kockázatú” vírusoknak tekintik.

Ép nyálkahártya	HPV-33, 18, 6, 2; EBV; HSV; CMV és számos egyéb
Papilloma	HPV-6, 11, 16
Verruca vulgaris	HPV-2, 4, 6, 11
Condyloma acuminatum	HPV-6, 11, 13, 32
Gócos helyi hyperplasia (Heck's disease)	HPV-13 (1, 32, 6, 11)
Keratoacanthoma	?HPV-37
Leukoplakia	HPV-11, 16
Koilocyticus dysplasia	HPV-31, 33, 35; 16, 18; 6, 11
Laphámrák	HPV-16, 18, 6, 2, 57; ?EBV, ?HSV; ?HHV-6
Méhnyakrák	HPV-31, 33, 35

Retrospektív vizsgálatban 59, nem dohányzó fej-nyaki laphámrákos beteg között szignifikánsan több volt a nő (55), szignifikánsan több nyelv- és nyelvrák fordult elő, és viszonylag magas volt a fej-nyaki régióban a második primer daganatok száma. Fontos megállapítani, hogy ebben a csoportban sok volt a passzív dohányos.

A nem dohányzó és alkoholt nem fogyasztó betegek közötti ritka rákelőfordulásról közölt adatok nem változtatnak azon a tényen, hogy e kettő messze a legnagyobb kockázati tényező. A betegek e csoportjában a vírusfertőzés és a nem megfelelő táplálkozás a legfontosabb hipotetikus komponenseket jelenti.

Vírusok és a szájüregi daganatok

A jelen dolgozatnak nem célja a kérdés részletes ismertetése, de a jövő szempontjából mégis említést kell róla tenni. Az emberi daganatok mintegy 15%-ában mutatható ki etiológiai összefüggés a vírusokkal (4. táblázat). Az 5. táblázat felsorolja a fej-nyaki régió nyálkahártyájának feltehetően vírusok okozta proliferatív elváltozásait. Részletes adatok Johnson publikációjában találhatóak (33). Valószínűleg fontosak a humán papillomavírusok (HPV) szerepe, különösen a hagyományos kockázati tényezők hiányánál, ebbe a csoportba tartoznak a fiatalok (40).

Felmerült annak a lehetősége is, hogy párhuzamot vonva a HPV kétségtelenül nagy rákkeltő hatásával a méhnyakrák keletkezésében, egyes szájüregi rákok is szexuális úton átvitt daganatoknak tekinthetők.

Gombás fertőzések

A szájüregben a Candida számos formája, főként a Candida albicans fordulhat elő. Opportunista fertőzőként szerepelhetnek: helyi (pl. szteroid-inhalálás), vagy szisztémás immunszuppresszió (pl. transzplantált betegek gyógyszeres kezelése vagy HIV-fertőzés), és a szájüreg normális florájának sérülése (pl. hosszú antibiotikus kezelés) esetén. Helyi elváltozások elősegítik proliferációjukat és kötődésüket a nyálkahártyához: ide tartozik a rossz fogazat, az egyenetlen felszín és/vagy hyperkeratosis. A leukoplakiák egy részét felszínes gombafonalak foglalják el (49), különösen a noduláris formáknál, melyeknél a malignus átalakulás kockázata fokozott. Londonban 1991-1995 között végzett 4721 szájnyalkahártya-biopsziából 223 esetben (4,7%) mutattak ki PAS-pozitív gombafonalakat, szignifikánsan több mérsékelt vagy súlyos dysplasiával társulva (4). Ugyancsak egyértelmű az összefüggés a dohányzás és a Candida-fertőzés kockázata között (2): ez vonatkozik a HIV-pozitív betegekre is, náluk ugyancsak fokozott a gombás fertőzés kockázata (20). Vashiányban szenvedő betegek fokozott szájüregi rák-kockázatnak vannak kitéve, ugyancsak fogékonyabbak Candida-fertőzésre, ily módon többtényezős folyamatot alkotva a szájüregi karcinogenezisben. Egyelőre bizonytalan, hogy az orális Candida-fertőzés második történésként támadja meg a potenciálisan malignus elváltozásokat, vagy oki té-

nyezőként vehet részt az elváltozás és/vagy a rák kialakulásában. Minden bizonnyal létezik olyan mechanizmus, melyben ezek az organizmusok a tápanyagok nitrozációjához szükséges enzimekkel rendelkeznek (38).

Az étrend és a táplálkozás szerepe a szájüregi rák etiológiájában

Megfelelő mennyiségű vas, antioxidáns vagy szabadgyököt eltávolító A-, C- és E-vitamin, nyomelemek: cink, szelén, alapvetően fontos védőhatást fejtenek ki, melyekről kitűnő új adatok állnak rendelkezésre Észak-Olaszországból és Svájcban (45).

A szájüregi rákok fogászati vonatkozásai

A klinikusok már régóta megfigyelték, hogy a rossz szájhygiéné, a hiányos fogazat és a szájüregi rákok között összefüggés áll fenn. Ismeretes az is, hogy a fogazat állapota (a végleges fogak száma, a kiegészítések, élő vagy törött fogak) számos vizsgálatban járt együtt a daganatképződéssel (63). Mivel ezeket a jelenségeket gyakran keverik össze a szociális, gazdasági körülményekkel, a dohány- és alkoholabusszal, táplálkozási és egyéb rákkockázati tényezőkkel, gondosan megtervezett, jelentős számú eset-kontroll tanulmánnyal kell a fogászati komponensek szerepét tisztázni. Állatokon végzett kémiai karcinogenezis vizsgálatokból ismeretes, hogy a nyálkahártya ismételt traumatizációja mintegy megjelöli a daganat keletkezésének helyét, növeli incidenciáját és csökkenti a lappangási időt. Számos emberi kórképet írtak le, ahol a rák egy törött fog, protézis kapocs, vagy rosszul illeszkedő műfogsor pereme, esetleg valamely kinövés okozta krónikus trauma helyén fejlődött ki.

Újabban három vizsgálat is kimutatta, hogy a protézis viselése önmagában nem jelent kockázatot, azonban egyéb rizikótényezők jelenlétében a nem megfelelő illesztés okozta krónikus fekély talaján rákos daganat jöhet létre. Brazíliában 717 szájüregi-, garat- és gégetumoros, valamint 1434 kontroll személyen végzett vizsgálat 2,3-es „odds ratio”-t mutatott ki szájüregi-, és érdekes módon 2,7 értéket garatraknál, szájüregi sérülés és rosszul illeszkedő műfogsor mellett (57). Ugyanez a vizsgálat kimutatta, hogy napi egyszerűen kevesebb fogápolás fokozott nyelvrákkockázatot jelent: 2,1, a szájüreg többi részén az érték 2,4. Minden esetben gondosan ellenőrizték a matematikai regressziós elemzést olyan tényezőkre, mint életkor, nem, dohány és alkohol, etnikai hovatartozás, kereset és iskolázás.

A dentális plakkról származó mikroorganizmusok hozzájárulhatnak a kémiai karcinogenezishez, pl. a nitrozáló enzimek formájában; valószínű az is, hogy a ritkán vagy nem megfelelő módon végzett szájhygiéné a dohányból vagy máshonnan származó karcinogén anyagokat nem képes közömbösíteni. Észak-Svédországból származó adatok (50), valamint egy kisebb vizsgálat az USA-ból (41) megerősítették, hogy sem tömések, sem fogpótlások vagy fix protézisek nem jelentenek fokozott rákkockázatot, és ami nagyon fontos, a svéd tapasztalatok alapján a fogászati röntgen sem jelent rákveszélyt.

Potenciálisan malignus laesiók és állapotok etiológiai tényezői

Összefoglalva (eltekintve a dörzsölés okozta keratosisoktól), a leukoplakiák – fehér foltok – különböző megjelenési típusai szorosan összefüggenek a dohányzás minden formájával: paradox módon, jöllehet a dohány tagadhatatlanul egyike a két legfontosabb etiológiai tényezőnek, gyakran fordul elő, hogy nem a legveszélyeztetőbb dohány-elváltozások, hanem az inkább idiopatikusan tűnő malignizálódnak. Az orális hámdysplasiáról Londonban végzett nagy eset-kontroll tanulmány az erős dohányzást, különösen a nem-filteres cigaretták szívását, és kisebb mértékben az alkoholt hozza összefüggésbe az elváltozással (30).

Az indiai szubkontinensről származó kisszámú tanulmány egyikében, mely megbízható adatokat közöl az alkohol fogyasztásáról, az ivás főleg a nőknél okozott leukoplakiát (OR 3,9), kevésbé a férfiaknál (OR 1,5, de szignifikáns) (22). Nyilvánvaló tehát, hogy a dohány és az alkohol e potenciálisan malignus elváltozásokra is kockázati tényező lehet.

Irodalom

1. Antoniadis DZ, Styanidis K, Papanayatou P, Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population: evaluation of prognostic factors on five year survival rate. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B:333-339, 1995
2. Arendorf TM, Walker DM. Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis. *Int J Oral Surg* 13:511-515, 1994
3. Baker F, Ainsworth SR, Dye JT, et al. Health risks associated with cigar smoking. *JAMA* 284:735-740, 2000
4. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis* 4:26-31, 1998
5. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282-3287, 1988
6. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res Suppl* 52:2119-2123, 1992
7. Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 52:530-533, 1992
8. Boyle P, Macfarlane GJ, Blot WJ, et al. European School of Oncology Advisory Report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: oral carcinogenesis in Europe. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31:75-85, 1995
9. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 87:122-128, 2000
10. Darling MR, Arendorf TM. Effects of cannabis smoking on oral soft tissues. *Community Dent Oral Epidemiol* 21:78-81, 1993
11. Davidson BJ, Hsu TC, Schantz SP. The genetics of tobacco-induced malignancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:157-160, 1995
12. Dikshit RP, Kanhere S. Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case-control study in Bhopal, India. *Internat J Epidemiol* 29:609-614, 2000
13. Doll R, Peto R, Hall E, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 309:901-911, 1994
14. Dombi C, Bánóczy J, Kramer M, et al. A szájüregi leukoplakia permeabilitásának vizsgálata. *Fogorv Szle* 92:137-142, 1999

15. Du X, Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Penetration of N-nitrosornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. *J Oral Pathol Med* 29:80-85, 2000
16. Enwonwu CO, Meeks VI. Bionutrition and oral cancer in humans. *Crit Rev Oral Biol Med* 6:5-17, 1995
17. Epstein JB. Management of oral Kaposi's sarcoma and a proposal for clinical staging *Oral Dis* 3(Suppl 1):S124-S128, 1997
18. Firth NA. Marijuana use and oral cancer: a review. *Oral Oncol* 6:398-401, 1997
19. Franceschi S, Talamani R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus in Northern Italy. *Cancer Res* 50:6502-6507, 1990
20. Galai N, Park LP, Wesch J, et al. Effect of smoking on the clinical progression of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Synd Hum Retrovirol* 14:451-458, 1997
21. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol* 26:183-198, 1996
22. Harris C, Warnakulasuriya KA, Gelbier S, et al. Oral and dental health in alcohol misusing patients. *Alcohol Clin Exp Res* 21:1707-1709, 1997
23. Hashibe M, Sankaranarayanan R, Thomas G, et al. Alcohol drinking, body mass index and the risk of oral leukoplakia in an Indian population. *Int J Cancer* 88:129-134, 2000
24. Hindle I, Downer MC, Moles DR, Speight PM. Is alcohol responsible for more oral cancer? *Oral Oncol* 36:328-333, 2000
25. Hindle I. PhD Thesis. University of London, 1997
26. Hodge KM, Flynn MB, Drury T. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in nonusers of tobacco. *Cancer* 55:1232-1235, 1985
27. Hoffman D, Hecht SS. Nicotine derived N-nitrosamines and tobacco-related cancer: current status and future directions. *Cancer Res* 45:935-944, 1985
28. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 38, Lyon IARC, 1986
29. International Agency for Research on Cancer. Alcohol Drinking. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon IARC, 1988
30. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, et al. Risk factors for oral epithelial dysplasia - the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol* 35:151-156, 1999
31. Jefferies S, Foulkes WD. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 37:115-126, 2001
32. Johnson NW, Bain CA. Tobacco and oral disease: EU-Working Group on Tobacco and Oral Health. *Br Dental J* 189:200-206, 2000
33. Johnson NW. Oxford Textbook of Oncology, Oxford University Press, 2001
34. Jordan RCK, Chong L, DiPierdomenico S, et al. Oral lymphoma in HIV infection. *Oral Dis* 3(Suppl 1):S135-137, 1997.
35. Jovanovic A, Schulten EAJM, Kostense PJ, et al. Tobacco and alcohol related to the anatomic site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 22:459-462, 1993
36. Kato I, Nomura AM. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 30B:75-81, 1994
37. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 332:1052-1058, 1995
38. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological aetiology of oral mucosal carcinoma: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in the production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 8:1543-1548, 1987
39. Lafuente A, Maristany M, Arias C, et al. Glutathione and glutathione S-transferases in human squamous cell carcinomas of the larynx and GSTM1-dependent risk. *Anticancer Res* 18:107-111, 1998
40. Llewellyn CD, Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - a comprehensive literature review. *Oral Oncol* (in press)
41. Lockhart PB, Norris CM, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 34:133-139, 1998
42. Mashberg A, Meyers H. Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer II. *Cancer* 37: 2149-215, 1976
43. Maier H, Tisch M, Conradt C, Potschke-Langer M. Alkoholkonsum und Krebs des oberen Aerodigestivtraktes bei Frauen. *Dtsch Med Wochenschr* 124:851-854, 1999
44. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, et al. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 36:170-174, 2000
45. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 86:122-127, 2000
46. Ng SKC, Kabat GC, Wynder EL. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. *J Natl Cancer Inst* 85:743-745, 1993
47. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 8: 25-33, 1997
48. Rich AM, Radden BG. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a review of 244 cases in Australia. *J Oral Pathol* 13: 459-471, 1984
49. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of candida albicans types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 23: 406-412, 1994
50. Schildt E-B, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case-control study. *Eur J Cancer Prev* 6: 201-206, 1998
51. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 150: 1129-1137, 1999
52. Singh B, Balwally AN, Shaha AR, et al. Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. *Arch Otolaryngeal Head Neck Surgery* 122: 639-643, 1996
53. Squier CA, Cox P, Hall BK. Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol* 15: 276-279, 1986
54. Squier CA, Kremer M, Wertz PW. Ingestion of ethanol increases epithelial permeability in the rat. *J Dent Res* 74: 476, 1995
55. Tan E-H, Adelstein DJ, Droughton MLT, et al. Squamous cell head and neck cancer in non-smokers. *Am J Clin Oncol* 20:146-150, 1997
56. Trigkas TK, Cruchley AT, Williams DM, et al. Human oral mucosal permeability is increased by short term exposure to ethanol. *J Dent Res* 72: 694, 1993
57. Velly AM, Franco EEL, Schlecht N, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 34:284-291, 1998
58. Watt RG, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Action on smoking - opportunities for the dental team. *Br Dental J* 189: 357-360, 2000
59. Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer - a review. *Oral Oncol* 34:441-447, 1998
60. Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 51:3044-3047, 1991
61. Wynder EL, Mushinski MH, Spivah JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 40: 1872-1878, 1977
62. Zavras AI, Douglass CW, Joshipura K, et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncol* 37:28-35, 2001
63. Zheng T, Boyle P, Hu HF, et al. Tobacco smoking, alcohol and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1: 173-179, 1990

Forditotta:
Prof. Dr. Gyenes György