

Szex szteroid- és hypophysishormonok valamint a májfunkció összehasonlító vizsgálata egészséges, alkoholista és fej-nyaki laphámrákos férfiakban

Remenár Éva¹, Számel Irén², Budai Barna³, Gaudi István⁴,
Kásler Miklós¹, Gundy Sarolta⁵

Országos Onkológiai Intézet, ¹Fej-Nyak, Állcsont, Laser és Helyreállító Plasztikai Sebészeti Osztály,
²Kemoterápia B Belgyógyászati Osztály, ³Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Osztály,
⁴Nemzeti Rákregiszter, ⁵Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

A fej-nyaki laphámrákok legalább 80%-a olyan férfiakban alakul ki, akik régóta erős dohányosok és alkoholfogyasztók, az összes alkoholista között mégis csak néhány százalékban alakul ki fej-nyaki daganat. *Cél:* fej-nyaki laphámrákos férfibetegek szex szteroid- és hypophysis-hormonstátusának vizsgálata egészséges és nem tumoros alkoholos májbeteg kontrollokhoz hasonlítva annak megállapítására, hogy van-e a daganatos betegekre jellemző hormoneltérés e férfi-dominanciájú daganatokban. *Módszer:* 130 fej-nyaki laphámrákos férfibeteg, 54 nem tumoros májbeteg és 56 egészséges férfi gamma-GT-értékben megnyilvánuló májfunkcióját, gonadotrop hormonszintjét (FSH, LH, prolaktin), szex szteroid hormonszintjét (ösztadiol, progeszteron, tesztoszteron), illetve szexhormonkötő fehérje-szintjét határoztuk meg és hasonlítottuk össze. *Eredmények:* A májfunkció, a tesztoszteron-, a szexhormonkötő fehérje- és a prolaktinszintek kóros mértékű és hasonló irányú eltolódását találtuk mind a májbetegekben, mind a tumoros betegekben, amely valószínűleg mindkét betegcsoportban az alkoholos májbetegség jelenlétére utal. Az FSH ($p < 0,005$) és LH ($p < 0,0003$) szint szignifikáns mértékű emelkedését csak a tumoros betegcsoportban észleltük. *Következtetés:* Kóros szex szteroid hormoneltérések gyakran észlelhetők fej-nyaki laphámrákos betegekben, melyek egy részét a kísérő alkoholos májkárosodás is okozhatja. A csak a tumoros betegcsoportban emelkedett FSH- és LH-értékek e hormonok speciális szerepét jelezhetik a daganat kialakulása szempontjából ezért a fej-nyaki tumorok biológiájában betöltött szerepük tisztázására további vizsgálatokat tervezünk. *Magyar Onkológia* 46:329–332, 2002

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is diagnosed mainly in male patients (more than 80% of the cases) with a history of smoking and heavy alcohol consumption. However, only a few percent of all alcoholics develop head and neck cancer. *Objective of the study:* to investigate the hormonal status in HNSCC patients as compared to healthy controls and alcoholic persons in order to find changes, if any, characteristic for cancer. *Method:* The liver function expressed by gamma-GT levels, the hypophysis gonadotrop hormone (FSH, LH, prolactin) and sex steroid hormone serum levels were examined in 130 male HNSCC patients, in 54 men with alcoholic liver disease but without any known cancer and in 56 healthy men as controls. *Results:* When compared to the healthy controls, both alcoholics and tumor patients had abnormal liver function, testosterone, sex hormone binding globuline and prolactin levels, reflecting the presence of alcoholic liver disease in tumor patients as well. However, abnormally elevated circulating FSH ($p < 0.005$) and LH ($p < 0.0003$) levels were present only in the tumor patients. *Conclusion:* Sex steroid hormone abnormalities are common among head and neck cancer patients, mainly as results of the chronic alcoholic liver disease. Elevation of FSH and LH levels suggests a potential role of these hormones in the formation of head and neck cancer. The exact role of the hypothalamus-hypophysis-liver axis in the biology of head and neck cancer requires further investigations. *Remenár É, Számel I, Budai B, Gaudi I, Kásler M, Gundy S. Serum sex steroid and hypophysis hormone levels of chronic alcoholics and head and neck cancer patients as compared to normal controls. Hungarian Oncology, 46:XXX–XXX, 2002*

Közlésre érkezett: 2001. augusztus 31.
Elfogadva: 2001. november 9.

Levelezési cím: Dr. Remenár Éva,
Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyak, Állcsont, Laser és Helyreállító Plasztikai Sebészeti Osztály,
1122. Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. E-mail: reva@oncol.hu

A vizsgálatok az OTKA T24125 és T34416 számú, valamint az ETT 446 téma támogatásával készültek.

Bevezetés

A fej-nyaki régió nyálkahártyáiról kiinduló laphámrákok jól ismert epidemiológiai jellemzője az, hogy 80-90%-ban olyan férfiakban fordulnak elő, akik mellett, hogy erős dohányosok és ápolatlan fogazatúak, krónikus alkoholisták is (3, 7, 8). Ennek következtében a daganatok gyakori kísérő betegsége az alkoholos májkárosodás, amely sok esetben társul szexhormon-abnormalitásokkal (1, 12). Ismert az is, hogy a hormonális egyensúly megbomlása elősegítheti bizonyos daganatok kialakulását (2, 14). Ennek ellenére mindezidáig nem találtunk a szakirodalomban olyan adatokat, amelyek e feltűnően férfi-dominanciájú, krónikus májkárosodással kísért daganatok és a betegek részletes szexhormon-státusának kapcsolatára vonatkoznának.

Vizsgálatunkban arra keresünk választ, hogy a daganatos betegek szérumban kimutatható-e kóros hormoneltérés, és vajon ez lehet-e körjelzője a daganatos állapotnak? Lehet-e belső, hormonális oka annak, hogy a fej-nyaki laphámrákok világszerte 80-90%-ban férfiakban fordulnak elő, ami pusztán a férfiak nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztásával és dohányzásával nem magyarázható.

Anyag és módszer

A vizsgálatban 130 fej-nyaki laphámrákos férfibeteg, 56 egészséges, normális májfunkciójú kontroll és 54 nem tumoros alkoholos májbeteg adatait hasonlítottuk össze.

A daganatos betegcsoportot az Országos Onkológiai Intézet Fej-Nyak Sebészeti Osztályán

ajak-, száj-, garat-, gégegyálkahártyáról kiindult laphámrák miatt operált férfibetegek alkották (1. táblázat). A betegek besorolása válogatás nélkül, a fenti tumorok miatt időben egymást követően műtetre került esetekből történt. Tekintettel a nők kis számára a felső emésztő- és légúti rákok vonatkozásában, továbbá arra, hogy esetükben a hormonértékek igen nagy szórást mutatnak, jelen vizsgálatunkból a nőket kihagytuk.

Az alkoholos májbetegség diagnózisát az anamnesztikus (több mint 5 éve, legalább napi 80 g vagy annál több rendszeresen fogyasztott alkohol) és klinikai adatok alapján (kóros laborleletek, csillag-naevusok, ascites, májbiopszia) állapítottuk meg, többségük alkoholos májbetegség miatt állt kezelés alatt hepatológiai osztályon.

Az alkoholos májkárosodás klinikai mértékét a szérumban GGT-szinttel jellemeztük (11).

A szérumból teljes körű szteroid hormon: ösztadiol (E2), progeszteron (PROG), tesztoszteron (TE), dehidroepiandroszteron (DHEA), dehidroepiandroszteron-szulfát (DHAS), továbbá szexhormonkötő fehérje (SHBG), és gonadotrop hormonok: follikulusstimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH) és prolaktin (PROL) meghatározását végeztük el. A szabad tesztoszteron-szint megítélésére 88 esetben a TE/SHBG hányadost is meghatároztuk (12). A vizsgálatokhoz műtét előtt, a reggeli órákban 30 ml natív vért vettünk.

A hormonszintek meghatározásához a vért 1200 g-n centrifugáltuk és a hormonszinteket a szérumból határoztuk meg. Feldolgozásig a szérumokat -20°C-on tároltuk. A betegek és kontrollok szérumának hormon- és SHBG-koncentrációit RIA ill. IRMA módszerrel vizsgáltuk kereskedelmi forgalomban kapható kitékkel: E2: RIA (Orion Diagnostica, Finland), PROG: RIA (MTAII, Hungary), TE: RIA (Serono, Italy), FSH és LH: RIA (Kabi Pharmacia, Sweden), PROL: RIA (OFJCSSKI, Hungary), SHBG: IRMA (Orion Diagnostica, Finland).

A statisztikai számításokat a BMDP statisztikai programcsomag felhasználásával végeztük: a szig-

1. táblázat.

A 130 tumoros beteg adatai a kiindulási hely és a stádium szerint

Stádium	Szájüreg	Szájgarat	Algarat	Gége
ST I				5
ST II	19	3	3	1
ST III	9	2	7	18
ST IV	18	26	13	6

2. táblázat. A májfunkció és a hormonértékek alakulása a vizsgált csoportokban

	Kontroll (56)	Májbeteg (54)	Tumoros (130)	ANOVA
GGT (IU/l)	32,25 ± 14,02	403,19 ± 644,36	101,42 ± 149,63	p = 0,0000
E2 (pmol/l)	74,80 ± 33,42	150,41 ± 192,65	79,87 ± 34,77	p = 0,0000
PROG (nmol/l)	1,87 ± 1,32	2,25 ± 3,92	2,55 ± 2,46	p = 0,2852
TE (nmol/l)	17,09 ± 5,77	12,33 ± 9,08	14,99 ± 9,37	p = 0,0155
SHBG (nmol/l)	28,87 ± 14,97	39,48 ± 18,82	40,36 ± 22,75	p = 0,0232
TE/SHBG	0,64 ± 0,26	0,33 ± 0,27	0,38 ± 0,27	p = 0,0000
DHEA (ng/dl)	318,20 ± 175,47	251,40 ± 270,39	466,87 ± 341,70	p = 0,0006
DHAS (mg/dl)	256,10 ± 206,78	149,04 ± 184,10	177,56 ± 136,71	p = 0,0089
FSH (IU/l)	5,25 ± 3,73	6,91 ± 8,37	10,44 ± 17,33	p = 0,0375
LH (IU/l)	4,86 ± 4,02	5,64 ± 5,26	7,89 ± 8,28	p = 0,0112
PROL (mIU/l)	190,45 ± 206,91	322,51 ± 367,43	399,77 ± 611,23	p = 0,0308

nifikáns különbségeket egy szempontos varianciaanalízissel mutattuk ki, majd az egészséges, májbeteg és tumoros csoportok közötti különbségeket kétmintás t-próbával és Mann-Whitney-féle U-próbával elemeztük.

Eredmények

A kontroll személyek és a betegek átlagéletkora tekintetében nem volt szignifikáns különbség a három csoportban ($p=0,20$): kontroll: 50,45 ($\pm 9,3$) év, májbeteg: 50,12 ($\pm 8,5$) év, tumoros: 52,41 ($\pm 9,3$) év.

A GGT-szint és a hormonértékek alakulását a 2. táblázatban foglaltuk össze. A progeszteronszint kivételével mind a GGT-értékek, mind a hormonok vonatkozásában az egészséges kontrollhoz viszonyítva szignifikáns eltéréseket találtunk.

A 3. táblázatban a szignifikáns különbségeket mutató paraméterek egészséges kontrollhoz viszonyított változásainak irányát ill. a két betegcsoport között észlelt különbség mértékét foglaltuk össze. A szérum GGT-, SHBG- és prolaktinszint az egészséges kontrollhoz képest szignifikánsan emelkedett, a tesztoszteron- és DHAS-szint viszont szignifikánsan csökkent mind a májbetegben, mind pedig a tumoros betegekben. A GGT-, a tesztoszteron- és a DHAS-értékeknek az egészséges kontrolltól való szignifikáns mértékű eltérése a májbeteg és a tumoros csoport egymással történő összehasonlításakor szignifikánsan nagyobb mértékű a májbetegben, mint a tumorosokban. Az SHBG- és prolaktinszint a kontrollhoz képest szignifikánsan emelkedett májbetegben és tumorosokban, de a két betegcsoport értékei között nincs szignifikáns különbség.

Az ösztradiolszint csak a májbetegben emelkedett szignifikáns mértékben a kontrollhoz viszonyítva, az egészségesek és a tumorosok ösztradiol értékeiben nincs lényeges különbség.

Az FSH- és LH-értékek szignifikáns emelkedése csak a tumoros csoportot jellemezte, míg a májbetegben nem mutatkozott különbség az egészséges kontrollhoz képest.

Megbeszélés

Régóta ismert a környezeti károsító tényezők szerepe a fej-nyaki laphámrák kialakulásában. Ilyen daganat megjelenése csaknem kizárólag olyan emberekből, elsősorban férfiakban várható, akik évtizedek óta dohányoznak és rendszeres alkoholfogyasztók, következésképpen többé-kevésbé súlyos alkoholos májkárosodásuk is van (3, 7, 8, 13). A dohányzás karcinogén szerepe bizonyított, ezzel szemben a másik, nyilvánvaló etiológiai tényező, az alkohol sohasem bizonyult klasszikus értelemben karcinogénnek: kísérleti állatban mindezidáig nem sikerült alkoholos eredetű daganatot előidézni. A daganatosok anamnézisében csaknem minden esetben szerepel tartós alkoholfogyasztás, viszont az összes alkoholista között csak alig néhány százalékban alakul ki fej-nyaki laphámrák. Egyelőre sajnos nem ismert olyan to-

vábbi etiológiai tényező vagy jellemző marker, amely biztonsággal jelezni a tumor kialakulását a veszélyeztetett csoporton belül.

Jelen vizsgálatunk során a fej-nyaki daganatokban eddig nem vizsgált tényező, a szex-szteroid- és a hypophysis-hormonszintek elemzését végeztük azt feltételezve, hogy e férfi-dominanciájú tumorokban esetleg találunk az egészséges kontrollokhoz képest olyan eltéréseket, amelyek közelebb visznek a daganat patogenezisének és korai felismerésének lehetőségéhez. Az alkoholos májbetegség okozta hormoneltérések ellenőrzése és az esetleges tumorspecifikus eltérések kimutatása érdekében nem tumoros alkoholista kontroll csoportot is alkalmaztunk.

Azt tapasztaltuk, hogy mind az alkoholos májbeteg, mind a fej-nyaki laphámrákos betegek májfunkció- és hormonszint-értékeiben szignifikáns eltérések vannak az egészséges kontrollok értékeivel szemben. Az emelkedett GGT-, SHBG-, prolaktin- és a csökkent tesztoszteronszint egyaránt jellemző a májbetegre és a tumoros betegekre: az elváltozások közül a kóros GGT- és tesztoszteronszint szignifikánsan nagyobb mértékű a májbetegben. Következésképpen, ezek a változások nagy valószínűséggel a tumoros betegekben is az alkoholos májbetegség jelenlétének tulajdoníthatók.

Az alkoholos májbetegségben ismert ösztradiolszint-emelkedést saját anyagunkban is észleltük, a daganatos betegek ösztradiolszintje azonban nem volt szignifikáns mértékben különböző az egészséges kontrollokhoz képest. A májbetegben jelentkező ösztradiolszint-emelkedés tehát valószínűleg nem hozható összefüggésbe a fej-nyaki laphámrák kialakulásával.

A kontroll csoporthoz képest szignifikáns mértékben emelkedett FSH- és LH- szintet csak a tumoros csoportban találtunk, amit ebben az összehasonlításban a fej-nyaki tumoros állapotra jellemző tényezőnek kell tartanunk.

Számos adat utal arra, hogy a daganatok kialakulását és lefolyását endokrin tényezők befolyásolják. Különböző tumoros betegek szérumában

3. táblázat.

Az alkoholista májbetegben és a fej-nyaki laphámrákos betegekben észlelt májfunkció- és hormonszint-tendenciák alakulása az egészséges kontrollhoz viszonyítva

	Kontroll vs. májbeteg	Májbeteg vs. tumoros	Kontroll vs. tumoros
GGT	↑ $p=0,0000$	> $p=0,0000$	↑ $p=0,0000$
SHBG	↑ $p=0,008$	$p=0,72$	↑ $p=0,0036$
TE	↓ $p=0,0004$	> $p=0,0348$	↓ $p=0,0052$
TE/SHBG	↓ $p=0,0000$	$p=0,22$	↓ $p=0,0000$
DHAS	↓ $p=0,0002$	> $p=0,02$	↓ $p=0,01$
DHEA	↓ $p=0,05$	< $p=0,0000$	(↑) $p=0,062$
PROL	↑ $p=0,0056$	$p=0,22$	↑ $p=0,0057$
FSH	(↑) $p=0,16$	< $p=0,0048$	↑ $p=0,0049$
LH	(↑) $p=0,09$	< $p=0,0028$	↑ $p=0,0003$
E2	↑ $p=0,0037$	> $p=0,0103$	(↑) $p=0,3188$

↑: a kontrollhoz képest szignifikánsan emelkedett, (↑): a kontrollhoz képest nem szignifikáns emelkedés, ↓: a kontrollhoz képest szignifikánsan csökkent, >: a változás mértéke a májbetegben nagyobb, <: a változás mértéke a tumorosokban nagyobb

sikerült már kimutatni keringő polipeptideket, növekedési faktorokat és hormonokat, de a pro-laktin tumormarker szerepét is felvetették (2, 14). A vizsgálatok nagy része az ún. hormonfüggő szervek daganataira vonatkozik, nem zárható azonban ki, hogy a hormonális egyensúly meg-bomlása más daganatok növekedésére is serkentőleg hathat. Vizsgált anyagunkban a májbeteg-ségre jellemző hormonváltozások mellett a daga-natos betegekben kiemelten magasabb FSH- és LH-szint felhívja a figyelmet a hypothalamus-hypophysis-máj tengely esetleges funkcionális érintettségére fej-nyaki tumor esetén. Vizsgálati eredményeinkből egyelőre nem derül ki, hogy a hormonszintváltozás oki összefüggésben van-e a daganat kialakulásával. A leírt kóros hormonelté-rések további vizsgálata szükséges ahhoz, hogy azok etiológiai és prognosztikus jelentőségét tisztázhassuk.

Figyelembe kell venni azokat az adatokat is, melyek szerint mind alkoholos eredetű máj-cirrrosisban, mind májrákos betegekben kórosan csökken a májban termelődő IGF-I szintje is. A csökkent IGF-I-szint alkoholos májbetegség-ben prognosztikus jelentőségűnek bizonyult, és feltételezés szerint szintén a hypothalamus-hypophysis-máj tengely révén befolyásolja a növekedési hormon termelését, következőképpen befolyásolja a sejtnövekedést és -szaporodást (5, 9, 10). A krónikus alkoholos májbetegséget tehát kulcsfontosságú tényezőnek tartjuk a fej-nyaki laphámrák kialakulásában, annak ellenére, hogy egyelőre nem tudhatjuk biztosan, hogy melyek azok a tényezők, melyek a számos alkoholista közül néhányat hajlamossá tesznek laphámrák kialakulására. A tumorképződésre fogékony em-berekben a daganat egyszerre több gócban, ill. második primer tumorként is megjelenik a felső emésztő- és légutak nyálkahártyáján, évi 3-5%-os valószínűséggel. Az alkoholos májbetegség miatt májtranszplantáción átesett, elvileg tehát már jó májfunkciójú betegek között is halmozot-tan észlelték fej-nyaki tumorok kialakulását évekkal az alkoholfogyasztás megszűnte után (4, 6). A jövőben a hormonszintek prognosztikus je-

lentősége mellett tehát a növekedési hormon- és az IGF-I-szint felmérését és genetikai vizsgálato-kat tervezünk az egyéni hajlamosító tényezők feltárására.

Irodalom

1. Bannister P, Losowsky MS. Sex hormones and chronic liver disease. *J Hepatol* 6:258-262, 1988
2. Bhatavdekar JM, Patel DD, Vora HH, Balar DB. Circulating markers and growth factors as prognosticators in men with advanced tongue cancer. *Tumour Biol* 14:55-58, 1993
3. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 87:122-128, 2000.
4. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 35:157-163, 1999
5. Caufriez A, Reding P, Urbain D, et al. Insulin-like growth factor I: a good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest* 14:317-321, 1991
6. Duvoux Ch, Delacroix I, Richardet J-P, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 67:418-421, 1999
7. Goldberg HI, Lockwood SA, Wyatt SW, Crossett LS. Trends and differentials in mortality from cancers of the oral cavity and pharynx in the United States, 1973-1987. *Cancer* 74:565-572, 1994
8. Levendel L. Magyar alkoholelles akcióprogram. *Szenvedélybetegségek* 2:111-125, 1990
9. Moller S, Gronbaek M, Main K, et al. Urinary growth hormone (U-GH) excretion and serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 17:315-320, 1993
10. Moller S, Becker U, Juul A, et al. Prognostic value of insulinlike growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 23:1073-1078, 1996
11. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterol* 100:1397-1402, 1991
12. Szarvas F, Regényi J, Tóth I, Faredin I. Emelkedett androgénkötő kapacitás és csökkent szabad androgén index alkoholos májbeteg férfiakban. *Orv Hetil* 130:1597-1601, 1989
13. Su W-Z, Tohna I, Kawamura T, et al. Trends in site-specific mortality from oral and pharyngeal cancer among Japanese males, 1950-94. *Oral Oncol* 35:9-16, 1999
14. Yoo HJ, Sepkovic DW, Bradlow HL, et al. Estrogen metabolism as a risk factor for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:241-247, 2001