

# Szex szteroid- és hypophysis-hormonszintek prognosztikus jelentősége fej-nyaki laphámrákban

Remenár Éva,<sup>1</sup> Számel Irén,<sup>2</sup> Budai Barna,<sup>3</sup> Orosz Zsolt,<sup>4</sup>  
Gaudi István,<sup>5</sup> Kásler Miklós,<sup>1</sup> Gundy Sarolta<sup>6</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Fej-Nyak, Állcsont, Laser és Helyreállító Plasztikai Sebészeti Osztály,  
<sup>2</sup>Kemoterápia „B” Belgyógyászati osztály, <sup>3</sup>Klinikai és Kísérleti Laboratóriumi Osztály,  
<sup>4</sup>Humán és Kísérletes Daganatpatológiai Osztály,  
<sup>5</sup>Nemzeti Rákregiszter, <sup>6</sup>Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

Ismert, hogy a fej-nyaki laphámrák előfordulása lényegesen gyakoribb férfiakban, mint nőkben, ezért felmerül a nemi hormonok esetleges patogenetikai és prognózist jelző szerepe e daganatok esetén. Cél: Az irodalomban mindezidáig nem vizsgált tényező, a hormonszintek és a daganatos betegek prognózisa közötti összefüggés elemzése. Módszer: 130 fej-nyaki laphámrákos férfibeteg kezelést megelőző klinikai adatainak (kor, primer tumor helye, klinikai stádium, szöveti differenciáltsági fok, májfunkció, szex szteroid- és hypophysis-hormonszintek) rögzítése, majd az osztály protokollja szerint végzett radikális műtét és posztoperatív sugárterápia után a betegek követése és a túlélés adatainak elemzése. Eredmények: A túlélés szempontjából a 47 év alatti életkor ( $p < 0,003$ ), nyirokcsomóáttét jelenléte ( $p < 0,008$ ), előrehaladott, IV. tumorstádium ( $p < 0,001$ ), alsó normálérték alatti szérumszint tesztoszteron ( $p < 0,05$ ) és felső normálérték feletti szérumszint FSH-szint ( $p < 0,02$ ) szignifikáns mértékben kedvezőtlen prognózist jelentett. Következtetés: A hormoneltérések, amelyek részben az alkoholos májbetegség következményének tarthatók, szignifikáns összefüggést mutattak a túléléssel. Felvetődik jelentőségük a daganat patogenezisében és esetleg terápiás befolyásolásában, ezért e kérdés további vizsgálata szükséges. *Magyar Onkológia* 47:155–159, 2003

Objective of the study: to investigate the clinical outcome of HNSCC patients, and their hormonal status. Method: The liver function (GGT), hypophysis gonadotrop hormone (FSH, LH, prolactin) and sex-steroid hormone serum levels were examined in 130 male HNSCC patients. Clinical parameters for age, primary tumor site and clinical tumor stage were also recorded. Results: The survival was disadvantageously influenced by the following parameters: age, the presence of lymph node metastasis, advanced tumor stage, the lower than normal testosterone and the higher than normal FSH serum levels. Conclusion: Elevated FSH and decreased testosterone serum levels showed significant correlation with the survival of head and neck cancer patients. The better understanding of their exact role in the biology of HNSCC requires further investigations. *Remenár É, Számel I, Budai B, Orosz Z, Gaudi I, Kásler M, Gundy S. Hormonal influence in head and neck cancer. Hungarian Oncology* 47:155–159, 2003



## Bevezetés

A fej-nyaki nyálkahártya laphámrákjai a javuló sebészeti technika, intenzív posztoperatív ápolási lehetőségek és a modern diagnosztikus eszközökkel történő szoros követés mellett is rossz prog-

nózisúak. A világ különböző részeiből közzétett statisztikák szerint az öt éves túlélés kedvezőtlen: a tumor kiindulási helyétől és a tumor stádiumától függően 20–50% (14, 15, 17, 19). A hazai fej-nyaki rákos mortalitás világszerte a legmagasabb évek óta, s még közép-kelet európai viszonylatban is több mint kétszerese a halálozás a környező országokénak (5). Indokolt tehát bármely olyan törekvés, amely a betegség patogenezisének és klinikai lefolyásának törvényszerűségeit vizsgálja, ezáltal új utakat keres a daganat korai felismeréséhez, a betegek pontosabb egyéni prognózisának meghatározásához és a terápiás lehetőségek kibővítéséhez.

Epidemiológiai felmérésekből ismert, hogy a fej-nyaki laphámrák, eltérően a legtöbb daganat-

Közlésre érkezett 2002. október 10.  
Elfogadva: 2003. január 21.

Levelezési cím: Dr. Remenár Éva, Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyak, Állcsont, Laser és Helyreállító Plasztikai Sebészeti Osztály, 1122. Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,  
Telefon: 224-8600, fax: 224-8620, e-mail: reva@oncol.hu

A vizsgálatokat az OTKA T24125 és T34416 sz. téma támogatásával végeztük el.

tól, jól meghatározható veszélyeztetett embercsoportban jelenik meg: jelentős férfi-dominanciával olyan egyénekben, akik évtizedek óta rendszeres alkoholfogyasztók (11), dohányosok és ápolatlan fogazatúak (8, 20). A dohányzás karcinogén szerepe bizonyított, kevésbé világos azonban az alkoholfogyasztás és a daganatkialakulás összefüggése, mert az alkohol önmagában nem bizonyult karcinogén anyagnak (6). Még kevésbé tisztázott a daganat nemi dominanciájának kérdése.

Munkánk célja a szakirodalomban eddig nem vizsgált tényező, férfi fej-nyaki laphámrákos betegek szexhormon- és hypophysishormon-státusának felmérése volt. A betegek néhány prognosztikai szempontból fontosnak tartott klinikai paraméterével (életkor, a tumor kiindulási helye, TNM stádiuma, szöveti differenciáltsága, májfunkció) párhuzamosan elemeztük a hormonstátus és a túlélés kapcsolatát annak érdekében, hogy tisztázzuk, van-e a hormonális státusnak a daganatos állapotra jellemző eltérése, és lehet-e prognosztikus jelentősége a fej-nyaki rákok esetében.

### Anyag és módszer

A vizsgálatban 130 fej-nyaki laphámrákos férfi betegségének kórlefolását elemeztük a kor, a tumor kiindulási helye, stádiuma, szöveti differenciáltsági foka, a májfunkció és a hormonszintek függvényében. A tumor stádiumát a 2002-ben kiadott UICC beosztás szerint határoztuk meg (23). A daganatos betegcsoportot az Országos Onkológiai Intézet Fej-Nyak Sebészeti Osztályán ajak-, száj-, garat-, gégegyálkahártyáról kiindult lap-

hámrák miatt operált férfibetegek alkották. Mint-hogy vizsgálatunk tájékozódó jellegű volt, a betegek besorolása válogatás nélkül, a fenti tumorkok miatt időben egymást követően műtetre került esetekből történt 1993–2000 között. Azokat a betegeket vettük be a vizsgálatba, akiknél a primer kezelés előtt az alkoholos májkárosodás mértékét jelző szérumból gamma-glutamyl-transzpeptidase (GGT) szint (16), valamint a szérumból teljes körű szteroid hormon: ösztadiol (E2), progeszteron (PROG), tesztoszteron (TE) szintje meghatározásra került. 91 esetben az androgén-prekurzor dehidroepiandrosteron (DHEA), 115 esetben tesztoszteron lebontási termék, dehidroepiandrosteron-szulfát (DHAS) és 88 esetben a szexhormonkötő fehérje (SHBG) meghatározását is végeztünk. Az adenohypophysis hormonjai közül a folliculusstimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH) és prolaktin (PROL) szintjét határoztuk meg. A szabad tesztoszteron-szint megítélésére a TE/SHBG hányadost használtuk (21).

A vizsgálatokhoz műtét előtt, a reggeli órákban 30 ml natív vért vettünk. A vért 1200 g-n centrifugáltuk, a hormonvizsgálatokat a szérumból végeztük el. A szérumokat feldolgozásig  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A szérumból hormon- és SHBG-koncentrációit RIA ill. IRMA módszerrel határoztuk meg, amihez kereskedelmi forgalomban levő kiteket alkalmaztunk: E2: RIA (Orion Diagnostica, Finland), PROG: RIA (MTAI, Hungary), TE: RIA (Serono, Italy), FSH és LH: RIA (Kabi Pharmacia, Sweden), PROL: RIA (OFJCSSKI, Hungary), SHBG: IRMA (Orion Diagnostica, Finland).

Az osztály kezelési protokollja szerint végzett műtét és posztoperatív sugárkezelés után 18–60 hónapig követtük a betegeket.

A statisztikai számításokat a BMDP statisztikai programcsomag felhasználásával végeztük. A betegek klinikai paramétereit és a hormonszintek túlélést befolyásoló hatását Kaplan-Meier-féle túlélési függvényekkel írtuk le, majd a különbségeket Mantel-Cox próbával elemeztük.

### Eredmények

A 130 férfibeteg átlagéletkora 52,1 év, a medián érték 50 (34–76) év volt. 47/130 beteg (36,2%) 47 évesnél fiatalabb volt. A 47 év alatti életkorú betegek túlélése összehasonlítva a 47 éves vagy annál idősebbekével szignifikánsan rosszabbnak bizonyult ( $p=0,0025$ ).

A daganatok kiindulási helye és stádium szerinti megoszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A kiindulási helytől függően nem mutatkozott szignifikáns különbség a túlélésben.

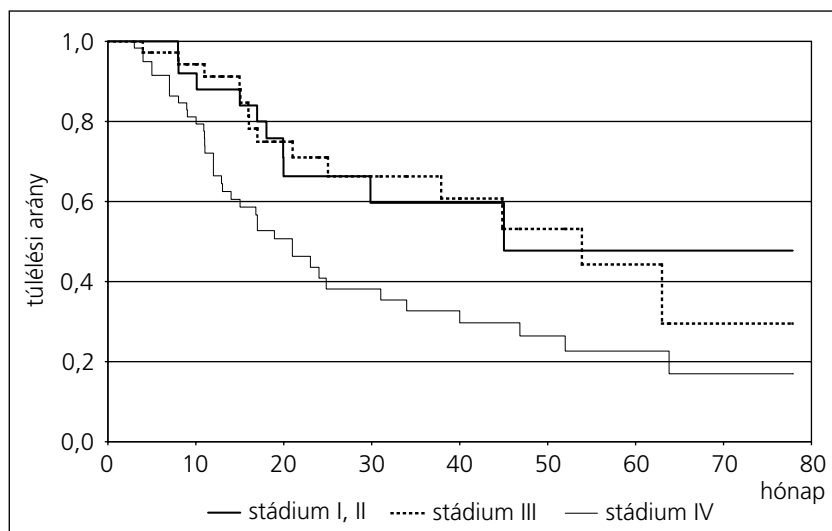
A tumor kiterjedése szerint csak az előrehaladott, IV. stádiumban levő 63/130 (48,5%) beteg esetében mutatkozott szignifikánsan rosszabb túlélés ( $p=0,001$ ) az összes többihez képest, az I-III. stádiumú tumorkok között nem volt szignifikáns különbség kimutatható a vizsgált betegcsoportban (1. ábra).

67 betegnek nem volt nyirokcsomóáttétje, 20 esetben pN1, 36 esetben pN2, 7 esetben pN3 stádiumú nyirokcsomóáttétet találtunk. A 63 beteg-

1. táblázat.  
A tumorok megoszlása kiindulási hely és stádium szerint

Kiindulási hely	Szájüreg		Szájgarat		Algarat		Gége	
	< 47	≥ 47	< 47	≥ 47	< 47	≥ 47	< 47	≥ 47
Stádium I							5	
Stádium II	4	15	2	1	1	2	1	0
Stádium III	1	8	0	2	1	6	6	12
Stádium IV	11	7	11	15	7	6	2	4

1. ábra. A tumor stádiuma és a túlélés közötti összefüggés beteganyagunkban



ben (48,5%) észlelt nyirokcsomóáttét szignifikáns rossz prognosztikus tényezőnek bizonyult ( $p=0,0078$ ).

A szöveti malignitási fokról 97 esetben van adatunk: 14 betegnek Gr I, 45-nek Gr II, 38 betegnek Gr III malignitási fokú volt a tumora. Bár a két éven túl élők között több volt a Gr I (16,2% vs. 13,2%), a két éven belül meghaltak között pedig a Gr III (44,8% vs. 37,8%), a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

Az alkoholos májbetegséget jelző GGT-érték 52 esetben, a betegek 40%-ában volt a normális határ fölött. Ha itt szétválasztjuk a két csoportot, a túlélés szempontjából nincs szignifikáns különbség. A felső normálérték 1,5-szeresét jelentő 90 IU/l-nél magasabb, kóros GGT-érték azonban, amit 38/130 esetben, a betegek 29,2%-ában találtunk, szignifikánsan rosszabb túléléssel párosult ( $p=0,039$ ). A GGT-szint emelkedésével a rossz prognózis tendenciája fokozódott: a felső normálérték kétszerese, 120 IU/l fölötti értéket mutató 29/130 (22,3%) betegben  $p=0,029$ .

A hormonok közül az ösztadiol- és a progeszteronszintek nem mutattak összefüggést a túléléssel.

A tesztoszteron alsó normálértéke alatti (<10 nmol/l) 37/130 beteg (28,5%) túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a normális vagy emelkedett hormonszintű betegeké ( $p=0,046$ ) (2. ábra).

A TE/SHBG hányadost (szabad androgén-index) 88 esetben tudtuk meghatározni, medián értéke 0,33 volt. Összesen 29/88 (33%) esetben volt a szabad androgén-index 0,25 érték alatt, ami 18 esetben társult alacsony tesztoszteronszinttel. Alacsony tesztoszteronszintű és/vagy alacsony androgénindexű volt a betegek 37%-a (48/130 beteg).

Sem a DHEA-szint, sem a DHAS-értékek nem mutattak összefüggést a túléléssel.

A hypophysishormonok között a 10 nmol/l felső normálértéket meghaladó FSH-hormonszint bizonyult prognosztikus értékűnek: 36/130 (27,7%) betegben észleltünk emelkedett FSH-szintet, s e betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a többi betegé ( $p=0,0153$ ) (3. ábra).

17 betegben (13,1%) a magas FSH-szint alacsony tesztoszteronszinttel és/vagy alacsony szabad androgén-indexszel társult, közülük 16-an meghaltak a műtétet követő két éven belül a tumoros betegség miatt. Az egyetlen túlélőnek T1-es hangszalagtumora volt.

A prolaktin- és az LH-szint, valamint a túlélés között nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatnunk.

## Megbeszélés

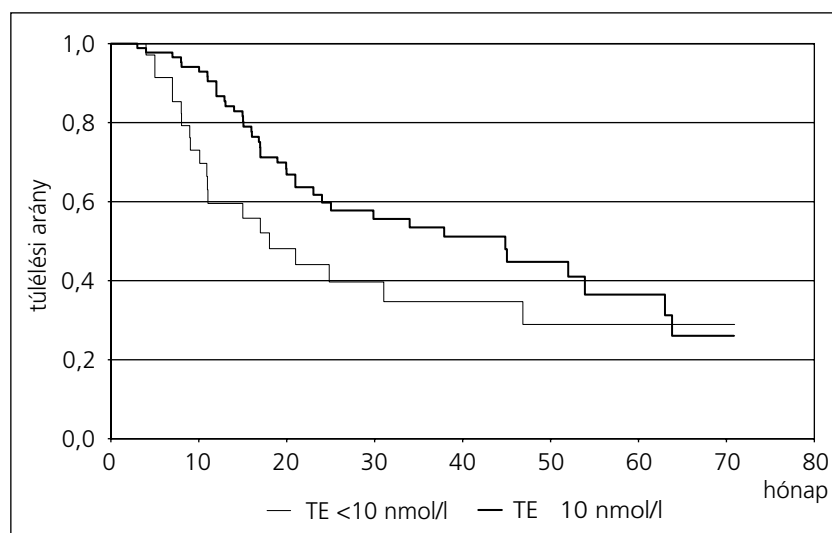
Korábbi vizsgálataink során úgy észleltük, hogy fej-nyaki laphámrákos férfibetegek szex szteroid- és hypophysishormonértékei különböznek az egészséges kontrollokéitól (18).

Ezek egy része a fej-nyaki daganatokat gyakran kísérő alkoholos májkárosodással hozható összefüggésbe. Ismert, hogy a krónikus alkoholos májbetegséget, májcirrhosist gyakran kísérik mindkét nemből, de férfiakban kifejezettebben

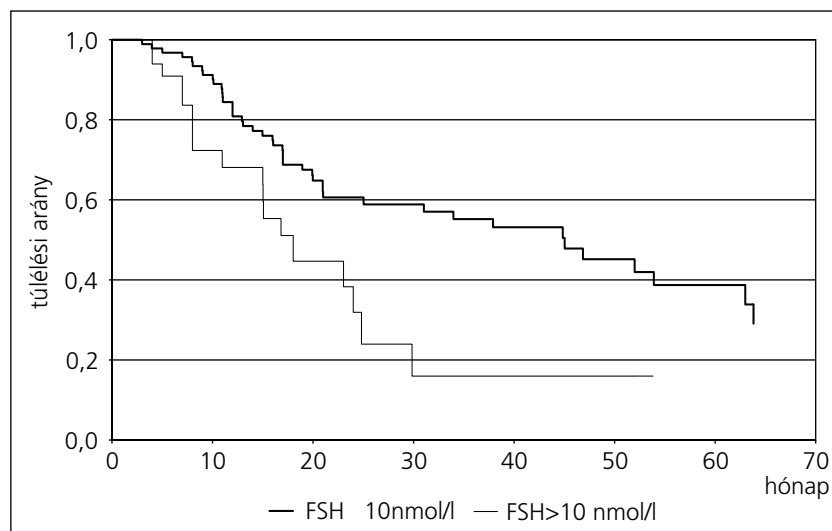
hypogonadismus klinikai tünetei: szőrzethiány, hereatrófia, impotencia, gynecomastia. Ez csak részben az alkohol direkt herekárosító hatásának következménye, részben azonban a máj és az endokrin rendszer szoros összefüggésére utal (1, 21, 22). Krónikus alkoholos májbetegségben felszaporodik a tesztoszteronhoz erősen kötődő ún. szexhormonkötő globulin (SHBG), ezáltal csökken a keringő, fehérjéhez nem kötött, aktív szabad tesztoszteron mennyisége, amit a szabad androgén-index (free androgen index, FAI) tesztoszteron/SHBG hányados fejez ki (21, 22), ez felelős a hypogonadismus klinikai tüneteiért. Szarvas (1996) alkoholos májcirrhosisban kisszámú betegem emelkedett FSH- és LH-értékeket talált, a prolaktinszintet viszont változatlanak írja le (22), szemben saját korábbi vizsgálataink eredményével, amely a májbetegekben mutatott szignifikánsan emelkedett prolaktinszintet az egészséges kontrollokhoz képest, míg az FSH és LH a tumorosokban volt szignifikánsan magasabb, az alkoholos májbetegekben nem (18).

Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy a tumoros betegekben jelentkező hormoneltéréseknek, és az ezért részben felelősnek tartott alkoholo-

2. ábra.  
Az alacsony tesztoszteronszint és a túlélés kapcsolata



3. ábra. A magas FSH-szint és a túlélés kapcsolata



los májbetegségnek van-e prognosztikus jelentősége is a daganat lefolyásában. 130 fej-nyaki laphámrákos beteg hagyományos prognosztikai tényezői (kor, a tumor stádiuma, differenciáltsági foka) mellett, a májfunkció és a hormonszintek kapcsolatát vizsgáltuk meg a betegek túlélésével.

A hagyományos prognosztikus tényezők közül, más vizsgálatok adataihoz hasonlóan, a fiatal, 47 év alatti életkor, az előrehaladott tumorstádium (St IV) és a regionális áttét jelenléte szignifikáns mértékben rosszabb túléléssel párosult (19). A tumor kiindulási helyét illetően az általunk vizsgált betegcsoportban nem volt lényeges különbség a túlélésben.

Az, hogy a normális felső határérték másfélszeresét meghaladó, emelkedett GGT-szint kedvezőtlenül befolyásolta a tumoros betegek túlélését, arra utal, hogy az alkoholos májbetegség nemcsak kísérő betegsége a fej-nyaki rákoknak, hanem a daganat recidíva-készségét és progresszióját elősegítő tényező is lehet egyben.

Vizsgált beteganyagunkban a hormonok közül a kórosan alacsony tesztoszteronszint és a felső normálérték fölötti FSH-szint bizonyult szignifikáns mértékben kedvezőtlen kórlefolást elővetítő tényezőnek.

Az alacsony tesztoszteronszint ill. szabad androgén-index a krónikus alkoholos májbetegség velejárója is. Ismert, hogy a fej-nyaki rák csaknem kizárólag évekig tartó, rendszeres alkoholfogyasztást követően alakul ki (9, 10, 20), így az alkoholos májkárosodást jelző emelkedett GGT-szint mellett az alacsony tesztoszteronszint prognosztikus értéke is azt támasztja alá, hogy a fej-nyaki rák kialakulásában fontos szerepe lehet az alkoholos májkárosodásnak.

Az FSH-szint az általunk korábban vizsgált egészséges kontroll, alkoholos májbeteg és fej-nyaki tumoros beteganyagban csak a tumorosokban volt szignifikánsan magasabb, a májbetegekben nem, így azt a tumorra jellemző elváltozásnak tartottuk (18). Az FSH-szint és a tumor szoros kapcsolatát erősíti meg az a tény is, hogy magas FSH-szint és alacsony tesztoszteronszint társulása gyakorlatilag biztosan kedvezőtlen prognózist jelentett beteganyagunkban.

Annak ellenére, hogy az egészséges kontrollokkal és a nem tumoros májbetegekkel való összehasonlításakor az LH-szint is a tumoros állapokra jellemző tényezőnek mutatkozott (18), a prognózissal nem mutatott olyan szignifikáns összefüggést, mint az FSH.

Az emelkedett prolaktinszint kórjelző szerepét más szerzőkkel ellentétben (3, 4) nem tudtuk kimutatni.

Eredményeink alapján mindenképpen mérlegelendőnek tartjuk azt a lehetőséget, hogy a májbetegség következtében kialakuló hormonegyensúly-felborulás következményeként, vagy egyéb okból a hypophysis-hormonszint emelkedésének esetleg szerepe lehet a fej-nyaki daganatok kialakulásában és/vagy kórlefolásában.

A hypothalmus-hypophysis-máj tengely és a daganatok közötti összefüggésre számos adat gyűlt össze az utóbbi években (2-4, 24). A hypo-

physis növekedési hormonja célhormonjainak, az IGF-I és IGF-II-nek is jelentős szerepet tulajdonítanak különböző (25) tumorok progressziójában. E polypeptidek termelési helye a máj, alkoholos májbetegségben, a májbetegség súlyosságával párhuzamosan mennyiségük jelentősen csökken, míg a növekedési homonszint a vérben ill. a vizeletben növekszik (7, 12, 13).

A fej-nyaki laphámrákos betegekben észlelt hormonális eltérések alapján indokoltnak tartjuk további vizsgálatok elvégzését, elsősorban a kóros májműködéssel kapcsolatba hozható növekedési hormon és célhormonjai vonatkozásában, továbbá az eddig vizsgált hormoneltérések nagyobb beteganyagon történő megerősítése érdekében. Az eredmények várhatóan rávilágíthatnak arra, hogy az endokrin tényezők milyen mértékben tehetők felelőssé a fej-nyaki daganatok kialakulásáért és progressziójáért, egyben utat mutathatnak a tumoros betegség esetleges endokrin támadáspontú megelőzése és terápiája irányába is.

## Irodalom

- Bannister P, Losowsky MS. Sex hormones and chronic liver disease. *J Hepatology* 6:258-262, 1988
- Besedovsky HO, Normann S, Schardt M, Del Rey A. Endocrine host responses during early and late phases of tumor development. *Int J Cancer* 86:457-461, 2000
- 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
- Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, et al. Levels of circulating peptide and steroid hormones in men with lung cancer. *Neoplasma* 41:101-103, 1994
- Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 87:122-128, 2000
- Castelli E, Hrelia P, Maffei F, et al. Indicators of genetic damage in alcoholics: reversibility after alcohol abstinence. *Hepatology* 46:1664-1668, 1999
- 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
- Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 35:157-163, 1999
- 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
- Levendel L. Magyar alkoholelles akcióprogram. *Szenvedélybetegségek* 2:111-125, 1993
- Makimoto K, Higuchi S. Alcohol consumption as a major risk factor for the rise in liver cancer mortality rates in Japanese men. *Int J Epidemiol* 28:30-34, 1999
- Møller S, Grønbaek 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
- Møller 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
- Odell EW, Jani P, Sherriff M, et al. The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. *Cancer* 74:789-794, 1994
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54:591-606, 1993

16. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 100:1397-1402, 1991
17. Rao DN, Shroff PD, Chattopadhyay G, Dinshaw KA. Survival analysis of 5595 head and neck cancers – results of conventional treatment in a high-risk population. *Br J Cancer* 77:1514-1518, 1998
18. Remenár É, Számel I, Budai B, és mtsai. Szex szteroid- és hypophysishormonok valamint a májfunkció összehasonlító vizsgálata egészséges, alkoholisták és fej-nyaki laphámrákos férfiakban. *Magyar Onkológia* 46:329-332, 2002
19. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 16:107-111, 1994
20. Su W-Z, Tohnai I, Kawamura T, et al. Trends in site-specific mortality from oral and pharyngeal cancer among Japanese males, 1950-94. *Oral Oncology* 35:9-16, 1999
21. 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
22. Szarvas F. Endokrin eltérések májcirrhosisban férfiban és nőben. *Magyar Belorvosi Archivum* 376-378, 1996
23. UICC manual 2002
24. 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
25. Wu Y, Yakar S, Zhao L, et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 62:1030-1035, 2002