

Mutagénérzékenység és második primer daganat kialakulása fiatal fej-nyaki laphámrákos betegeknél

BUKOVSZKY BOTOND^{1,3}, FODOR JÁNOS¹, SZÉKELY GÁBOR¹, KOCSIS S. ZSUZSA¹, OBERNA FERENC², MAJOR TIBOR^{1,3}, TAKÁCSI-NAGY ZOLTÁN^{1,3}, POLGÁR CSABA^{1,3}, JURÁNYI ZSOLT¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugarterápiás Központ, ²Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, ³Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

Az eredmények ismertetésre kerültek a Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferenciáján és a 26. Marosvásárhelyi Tudományos Diákköri Konferencián 2019-ben.

Levelezési cím:

Bukovszky Botond, SE FOK IV. évf. TDK-hallgató, Onkológiai Tanszék, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9; e-mail: bukovszkybotond@gmail.com; c/o fodor@oncol.hu, mobiltelefonszám: 06 30 328 14 55

Közlésre érkezett:

2019. április 30.

Elfogadva:

2019. július 10.

Fej-nyaki rákos betegeknél nagy a kockázata második primer rák (MPR) kialakulásának. A megemelkedett kockázat kapcsolatos lehet a mutagénérzékenységgel. A kapcsolat kiderítéséhez olyan 124 laphámsejtes fej-nyaki rákban szenvedő fiatal (≤ 50 év) beteg klinikai adatait elemeztük, akiknél a daganatos betegségük kezelése előtt mutagénérzékenységi vizsgálat történt 1996 és 2006 között. A mutagénérzékenység mértékének megállapítása a perifériás vér limfociták *in vitro* bleomicinkezelése következtében kialakuló kromatid törések egy sejtre eső átlaga alapján (kromatid törés/sejt, t/s) történt. A betegeket két csoportba soroltuk: hiperszenzitív (>1 t/s) vagy nem hiperszenzitív (≤ 1 t/s). Az átlagos követési idő 64 hónap (tartomány: 5–244 hónap) volt. Tizenhét betegnél (15%) alakult ki MPR. Kialakulásának 10 éves valószínű gyakorisága a hiperszenzitív ($n=65$) vagy a nem hiperszenzitív ($n=59$) betegeknél 17% és 30% volt, azonos sorrendben ($p=0,4272$). Az MPR-ek 39%-a 10 éves követés után alakult ki. Az 5 éves daganatspecifikus túlélés MPR kialakulása után 17% volt. Eredményeink szerint a mutagén-hiperszenzitivitás nem növeli az MPR kialakulásának kockázatát. *Magy Onkol* 65:39-45, 2021

Kulcsszavak: mutagénérzékenység, fej-nyaki rák, második primer rák

*Head and neck cancer patients are at high risk for secondary primary cancer (SPC) development. Mutagen hypersensitivity may be associated with elevated risk of SPC. A survey was made of SPC among 124 young (≤ 50 years) patients with squamous cell carcinoma of the head and neck who were enrolled in a pretreatment mutagen sensitivity investigation during 1996–2006. Mutagen sensitivity was assessed by exposing lymphocytes to bleomycin *in vitro* and quantitating the bleomycin-induced chromatid breaks per cell (b/c). Patients were classified as hypersensitive (>1 b/c) or not hypersensitive (≤ 1 b/c). The mean follow-up time was 64 months (range: 5–244 months). Eighteen patients (15%) developed a SPC. The 10-year estimated rate of SPC for hypersensitive ($n=65$) or not hypersensitive ($n=59$) patients were 17% and 30%, respectively ($p=0.4272$). Thirty-nine percent of SPC was developed after 10-year follow-up. The 5-year cancer-specific survival was 17% following the development of SPC. According to our findings, mutagen hypersensitivity does not increase the risk of developing SPC.*

*Bukovszky B, Fodor J, Székely G, Kocsis S. Z, Oberna F, Major T, Takácsi-Nagy Z, Polgár C, Jurányi Z. Mutagen sensitivity and risk of second cancer in young patients with head and neck squamous cell cancer. *Magy Onkol* 65:39-45, 2021*

Keywords: mutagen sensitivity, head and neck cancer, second primary cancer

BEVEZETÉS

A dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás meghatározó szerepet játszanak a laphámsejtes fej-nyaki rákok kialakulásában. Hazánkban ezek a szenvedélybetegségek szinte minden beteg kórtörténetében szerepelnek (1). Az utóbbi évtizedekben jelentősen növekedett a HPV- (humán papillómavírus) asszociált szájgarati daganatok előfordulása is. Keletkezésükben nincs szerepe az alkoholizmusnak vagy dohányzásnak (2). Jól ismert, hogy a dohányzó és/vagy alkoholista betegeknek csak egy részénél fejlődik ki rák, tehát a genotoxikus anyagokkal szembeni belső érzékenység szintén szerepet játszhat a karcinogenezisben (3). Hsu még az 1980-as években kifejlesztett egy vizsgálatot a lakosság mutagénérzékenységének a meghatározására. Az indukált kromatid töréseket számolta tenyésztett limfocitáknál, melyeket bleomicinnel kezelt a késői S-G2 fázisban (4). Általában hiperérzékeny fenotípusról beszélünk, ha egynél nagyobb a sejtenkénti kromatid törések átlagos száma. A túlzott érzékenység növeli a laphámsejtes fej-nyaki és tüdőrák kialakulásának kockázatát (5), de az emlőrák kialakulásának kockázatát is (6).

Laphámsejtes szájüregi, garat- és gégerákos betegeknel gyakran fejlődik ki MPR a légúti és emésztő- (főleg nyelőcső) szervekben. Kialakulásukban szerepe van a daganatstádiumnak, a betegek nemének, a dohányzásnak és az alkoholizmusnak (7–9), de a mutagénérzékenységnek is (10–12).

Az Országos Onkológiai Intézetben 1996 és 2006 között 432 fej-nyaki rákos betegnél történt mutagénérzékenységi vizsgálat, közvetlenül a daganatos betegségük kezelése előtt. Kiderült, hogy a fej-nyaki rákos betegek 58,3%-a és az egészséges kontrollesetek 43,3%-a fokozottan mutagénérzékeny. Daganatos betegeknel a bleomicin által indukált kromatid törések átlagos száma szignifikánsan emelkedett volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva: 1,11 *versus* 0,97 törés/sejt. Továbbá, a magyar lakosság körében kétszer gyakoribb a túlérzékenység a nyugat-európai országok lakosaihoz viszonyítva (13–15). Tanulmányunkban az Országos Onkológiai Intézetben a mutagénérzékenységi vizsgálatokba bevont fiatal (≤50 év) betegeknel vizsgáltuk az MPR kialakulásának jellegzetességeit és gyakoriságát, valamint a mutagénérzékenység klinikai jelentőségét, mint kockázati tényezőt az MPR keletkezésében.

ANYAG ÉS MÓDSZER

1996 és 2006 között az Országos Onkológiai Intézetben 432 fej-nyaki laphámrákos betegnél a kezelések elkezdése előtt mutagénérzékenységi vizsgálat történt. A mutagénérzékenységi vizsgálat módszerét korábban már ismertették (13). Röviden: a hagyományos módszerrel megegyezően 72 óráig tenyésztették a limfocitákat. A tenyésztés vége előtt 5 órával bleomicinkezelést kaptak, amit kolcemides blokkolás követett. Festés után 100 metafázist számoltak betegenként. A genetikai fogékonyság mértékét az egy sejtre jutó kromatid törések átlagos számával (kromatid törés/sejt, t/s) jellemezték. A 432 beteg közül 124 felelt meg az

alábbi feltételeknek: dohányzik és idült alkoholista, a daganatellenes kezeléseket elkezdésekor 50 éves vagy fiatalabb volt, fej-nyaki daganatát nem HPV okozta, a kezeléseket és a kezeléseket utáni követés is intézetünkben történt, laphámsejtes szájüregi, garat- (kivéve felgarat) vagy gégerákban szenvedtek. A betegeket, ha 100 metafázist számolva átlagosan több mint 1 volt a törések száma, hiperérzékenynek (túlérzékeny) tekintettük. A daganatos események számát és idejét a kórlapokból kigyűjtöttük. A túlélést Kaplan–Meier-módszerrel számítottuk (16). A görbék szerkesztéséhez az alábbi végpontokat használtuk: elhalálozás bármilyen okból (teljes túlélés), elhalálozás rákban (daganatspecifikus túlélés), MPR megjelenése (MPR-től mentes túlélés).

1. TÁBLÁZAT. A betegek citogenetikai és klinikai jellemzői

Jellemzők	Betegek száma (%)
Mutagénérzékenység	
Fokozott (>1 t/s)	65 (52)
Nem fokozott (≤1 t/s)	59 (48)
Daganat helye	
Szájüreg	48 (38)
Szájgarat	27 (22)
Algarat	32 (26)
Gége	17 (14)
Nem	
Férfi	107 (86)
Nő	17 (14)
TNM-stádium	
I.	3 (2)
II.	20 (16)
III.	48 (39)
IV.	53 (43)
Műtét	
Igen	86 (69)
Nem	38 (31)
Kemoterápia	
Igen	12 (10)
Nem	112 (90)
Sugarterápia	
Igen	94 (76)
Nem	30 (24)

t/s: kromatid törés/sejt

2. TÁBLÁZAT. A 18 második primer rák jellemzői

	Nem	Első primer rák helye	Átlagos t/s	TNM-stádium	Második primer rák helye	*Idő
1.	férfi	szájüreg	0,83	II.	szájgarat	109
2.	férfi	szájgarat	0,97	I.	szájgarat	161
3.	férfi	szájüreg	1,58	II.	nyelőcső	165
4.	férfi	szájüreg	1,27	II.	szájüreg	99
5.	férfi	algarat	1,02	III.	szájüreg	24
6.	férfi	algarat	0,59	III.	tüdő	36
7.	férfi	algarat	1,51	III.	nyelőcső	24
8.	férfi	gége	0,55	II.	szájgarat	208
9.	férfi	gége	0,64	II.	szájgarat	84
10.	férfi	gége	0,52	III.	szájgarat	170
11.	férfi	gége	0,87	III.	szájüreg	236
12.	férfi	szájüreg	0,88	II.	tüdő	100
13.	férfi	szájgarat	0,72	III.	nyelőcső	73
14.	férfi	gége	0,78	III.	tüdő	15
15.	férfi	szájüreg	1,52	II.	szájüreg	152
16.	férfi	szájgarat	1,14	III.	szájüreg	3
17.	nő	gége	1,34	III.	szájgarat	156
18.	nő	szájüreg	1,60	II.	gége	74

t/s: kromatid törés/sejt; *az első és második daganat kialakulása között eltelt idő hónapokban

A túlélési görbéket log-rank teszttel hasonlítottuk össze. Az átlagértékeket kétszélű t-próbával és Fisher-egzakt teszttel vizsgáltuk. Az adatok elemzéséhez GraphPad Prism (GraphPadPrism version 5.01 for Windows, GraphPad Software, San Diego, CA) programcsomagot használtunk, $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

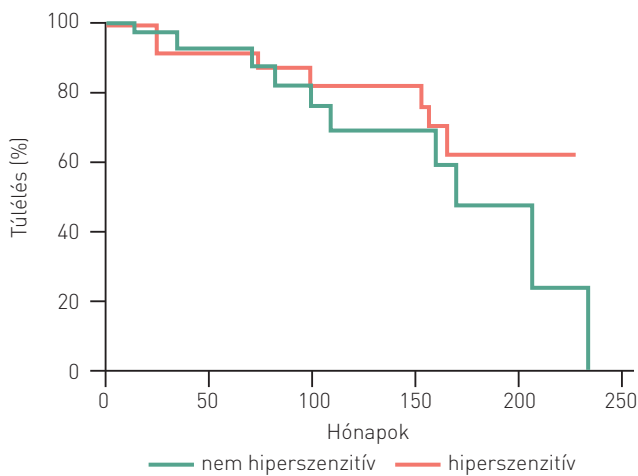
EREDMÉNYEK

A betegek citogenetikai és klinikai jellemzőit az 1. táblázat ismerteti. Az összes beteg vagy a még élő betegek átlagos követési ideje 64 hónap (tartomány: 5–244 hónap) és 192 hónap (tartomány: 144–226 hónap) volt, azonos sorrendben. Tizennégy beteg még él, 110 már meghalt (nyers túlélési arány 11%). Hét betegnél az elhalálozás oka belgyógyászati betegség volt. A 10 éves teljes túlélés vagy daganatspecifikus túlélés becsült aránya 21% és 24% volt, azonos sorrendben. Százhuszonnégy beteg közül 18-nál (14,5%) alakult ki MPR. Az MPR kialakulásáig eltelt átlagos idő 111 hónap volt (tartomány: 3–236 hónap). Az MPR 10 éves becsült aránya 23%. A 18 beteg jellemzőit a 2. táblázat ismerteti. Nyolc beteg volt hiperszenzitív és 10 nem az. Közülük egy él és 17 meghalt. A daganatspecifikus

elhalálozás aránya MPR-rel 94%. Az MPR-ek 39%-a 10 év után alakult ki, 152 és 236 hónap között. MPR kialakulása után az átlagos túlélés csak 23 (tartomány: 8–71) hónap volt, és a Kaplan–Meier-módszerrel becsült 5 éves daganatspecifikus túlélés aránya 17%.

Az összes beteg t/s átlaga $1,10 \pm 0,47$ (tartomány: 0,35–2,8), a 18 MPR-es betegé $1,02 \pm 0,37$ (tartomány: 0,52–1,6) és az MPR-től menteseké ($n=106$) $1,12 \pm 0,48$ (tartomány: 0,35–2,8) volt. A két csoport (MPR igen vagy nem) t/s átlaga nem különbözött szignifikánsan egymástól ($p=0,4062$). A túlzottan mutagénérzékeny (>1 t/s) betegek száma 65 volt (átlagos t/s: $1,43 \pm 0,39$). Ezek közül 8-nál (13%) alakult ki MPR. A nem hiperérzékenyek ($n=59$, átlagos t/s: $0,74 \pm 0,18$) közül pedig 10-nél (17%). Az MPR-től mentes túlélés Kaplan–Meier-görbéit az 1. ábra szemlélteti. Az MPR 10 éves valószínűségi gyakorisága 17% volt a túlérzékeny csoportban és 30% az összes többinél. Tehát, a várttal ellentétben, nagyobb volt az MPR gyakorisága a kevésbé érzékeny csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,4272$).

A mutagénérzékenység szintje a daganatspecifikus túlélésre sem volt szignifikáns hatással ($p=0,4732$). A 10 éves túlélés becsült aránya a hiperérzékenyeknél vagy az összes



1. ÁBRA. Második primer ráktól mentes túlélés a mutagénérzékenység szintje szerint. A második primer rák 10 éves gyakorisága: hiperszenzitivitás igen (n=64) vagy nem (n=59) 17% és 30%, $p=0,4272$

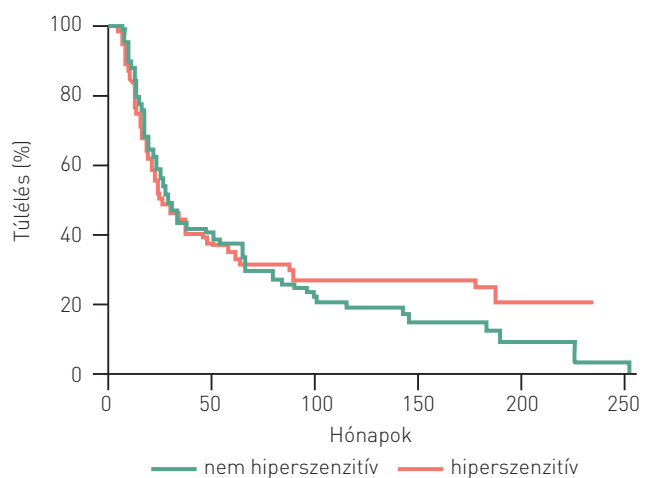
többinél 28% és 20% volt, azonos sorrendben (2. ábra). A túlzottan mutagénérzékeny betegek közül már meghalt rákban 50 (77%), a másik csoportból pedig 53 (90%).

Beteganyagunkra jellemző volt az előrehaladott (III. és IV.) stádium magas aránya, 82%. A stádiumnak szignifikáns hatása volt a daganatspecifikus túlélésre. A 10 éves daganatspecifikus túlélés becslés aránya I., II., III. vagy IV. stádiummal 100%, 62%, 29% és 0% volt (3. ábra), azonos sorrendben ($p<0,0001$). A IV. stádiumban szenvedő betegek valamennyien meghaltak 77 hónapon belül. A rövid túlélés lehet az egyik oka, hogy a IV. stádiumba tartozó betegeknél egyetlen MPR sem alakult ki. Az MPR gyakoriságát stádium szerint a 3. táblázat szemlélteti. A 10 éves becslés arány I., II., III. vagy IV. stádiummal 0%, 30%, 17%, és 0% volt, azonos sorrendben ($p=0,6114$). Kétcsoportos elemzésnél, a II. vagy a III. stádiumot hasonlítva a IV. stádiumhoz a hatás szignifikáns, $p<0,0001$ és $p=0,0008$. Viszont a II. és III. stádiumban szenvedő betegeknél az MPR nyers aránya nem különbözött lényegesen, $p=0,1218$. A t/s arány TNM-stádium szerint nem különbözött szignifikánsan egymástól.

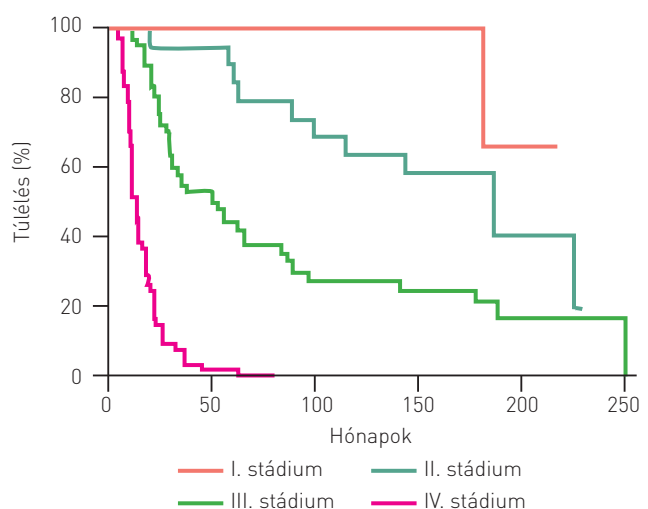
Az MPR gyakoriságát az anatómiai lokalizáció szerint a 4. táblázat ismerteti. Az anatómiai lokalizációnak nem volt szignifikáns hatása az MPR 10 éves becslés gyakoriságára ($p=0,4212$). Az MPR nyers aránya gégerákban volt legmagasabb, 35%, és a hat MPR közül négy 150 hónapos követés után alakult ki. A t/s arány legalacsonyabb (0,90) volt a gégerákos betegeknél és legmagasabb szájjüregi daganattal (1,18). A két csoport között a különbség szignifikáns ($p=0,0382$). Ezenkívül egy nem szignifikáns ($p=0,0646$) tendencia is megfigyelhető volt, hogy az MPR nyers aránya magasabb gégerákos betegeknél, mint szájjüregi rákkal, 35% és 13%, azonos sorrendben (4. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Laphámsejtes fej-nyaki rákban nagy a kockázata az MPR kialakulásának. Az MPR megjelenése tovább rontja a beteg túlélési esélyét, ezért fontos a gondos követés és korai felismerés (17, 18). Az M. D. Anderson Cancer Center munkacsoportja (10) feltételezte, hogy a Hsu és munkatársai (19) által kifejlesztett citogenetikai vizsgálat (bleomicinnel szembeni mutagénérzékenység) alkalmas módszer azon betegek azonosítására, akiknél a laphámsejtes fej-nyaki rákot köve-



2. ÁBRA. Daganatspecifikus túlélés mutagénérzékenység szintje szerint. 10 éves túlélés: hiperszenzitivitás igen (n=65) vagy nem (n=59) 28% és 20%, $p=0,4732$



3. ÁBRA. Daganatspecifikus túlélés TNM-stádium szerint. 10 éves túlélés: I. stádium (n=3) 100%, II. stádium (n=20) 62%, III. stádium (n=48) 29%, IV. stádium (n=53) 0%; többcsoportos összehasonlításnál $p<0,0001$

3. TÁBLÁZAT. Második primer rák aránya stádium szerint

Stádium	Betegek száma (%)	t/s átlag±SD	Átlagos követési idő hónapokban (tartomány)	Nyers arány % (n)	10 éves becslült arány %	p-érték
I	3 (2)	1,09±0,42	194 (176–210)	33 (1)	0	0,6114*
II	20 (16)	1,20±0,40	139 (21–222)	40 (8)	30	
III	48 (39)	1,01±0,48	77 (11–244)	19 (9)	17	
IV	53 (43)	1,15±0,47	17 (5–77)	0 (0)	0	
Összes	124 (100)	1,10±0,47	64 (5–244)	14,5 (18)	23	–

t/s: kromatid törés/sejt; SD: standard deviáció; *többcsoporthoz összehasonlítás

4. TÁBLÁZAT. Második primer rák gyakorisága az index rák lokalizációja szerint

Index rák	Betegek száma (%)	t/s átlag±SD	Átlagos követési idő hónapokban (tartomány)	Nyers arány % (n)	10 éves becslült arány %	p-érték
Szájüreg	48 (38)	1,18±0,51	66 (5–222)	13 (6)	25	0,4212*
Szájgarat	27 (22)	1,10±0,42	69 (6–226)	11 (3)	15	
Algarat	32 (26)	1,10±0,50	47 (6–216)	9 (3)	23	
Gége	17 (14)	0,90±0,28	83 (7–244)	35 (6)	20	
Összes	124 (100)	1,10±0,47	64 (5–244)	15 (18)	23	–

t/s: kromatid törés/sejt; SD: standard deviáció; *többcsoporthoz összehasonlítás

tően nagyobb valószínűséggel alakul ki MPR. Nyolcvannégy fej-nyaki rákos betegnél mutagénérzékenységi vizsgálatot végeztek és követték őket. Tizenhárom betegnél alakult ki MPR (15%). A tanulmány egyik gyenge pontja a rövid követési idő volt: medián kevesebb, mint 2 év, tartomány 4–31 hónap. Az MPR kialakulása sokkal gyakoribb volt a hiperérzékeny (átlagos t/s: >1) csoportban, mint a nem hiperérzékenyben, 33% és 8%, azonos sorrendben. A túlérzékenység az MPR kifejlődésének kockázatát 4,4-szeresére növelte. A túlérzékenység a DNS-javítás elégtelenségére utal, ami többszörös daganatok keletkezéséhez vezethet. A szerzők előzetes tanulmányuk szánták ezt a kevés esetszámot tartalmazó vizsgálatot. 1994-ben már egy nagyobb számú beteganyag (n=278) elemzésével kapott eredményeiket közölték (11). A betegek 40%-a volt hiperérzékeny (átlagos t/s: >1). A hiperérzékenyek 13,1%-ánál alakult ki MPR szemben a nem hiperérzékenyek 7,7%-ával. A túlérzékenység 2,67-szorosára növelte az MPR kialakulásának kockázatát. Az M. D. Anderson Cancer Center kutatói egy másik beteganyagot is validálták, hogy a fokozott mutagénérzékenység növeli az MPR kialakulásának kockázatát fej-nyaki laphámrákos betegeknél (20). A Retinoid Head and Neck Second Primary Trial-ben azt vizsgálták, hogy fej-nyaki rákos betegeknél korai stádiumban (I.-II.) a 13-cisz-retinsav adása csökkenti-e az MPR vagy a recidíva kialakulásának a kockázatát. Ebben a tanulmányban a mutagénérzékenységi profilban a kriti-

kus szintet jelentősen csökkentették. Hiperérzékenységet állapítottak meg, ha az átlagos t/s $\geq 0,5$ volt. A fokozott mutagénérzékenység szignifikáns prediktora volt az MPR/recidíva kialakulásának. Tehát együtt számolták az MPR-t és a recidívát.

Európai beteganyagot is megpróbálták validálni az M. D. Anderson Cancer Center eredményeit. Cloos és munkatársai holland betegeknél vizsgálták a mutagénérzékenység klinikai jelentőségét fej-nyaki rákos betegeknél (21). Kettőszáztizennyolc beteg közül 19-nél (8,7%) alakult ki MPR 6 éves átlagos követésnél. A két csoport (MPR igen vagy nem) mutagénérzékenysége nem különbözött egymástól szignifikánsan. A dohányzás szignifikánsan növelte az MPR kialakulásának kockázatát. Az MPR kialakulásáig eltelt idő hossza szerint is csoportosították a betegeket: MPR ≥ 3 év vagy MPR <3 év. Az első csoportban (n=10) a kromatid törések átlagos gyakorisága 0,97 és a második csoportban (n=9) 0,69 volt (p=0,019). Tehát a két csoport mutagénérzékenységi profilja szignifikánsan különbözött.

Betegeinknél nem tudtuk megerősíteni az M. D. Anderson Cancer Center eredményeit. Az MPR-ben szenvedő betegek kromoszómaérzékenységi profilja nem különbözött szignifikánsan a többiekétől (p=0,4062). A fokozottan vagy a nem fokozottan érzékeny csoportban az MPR aránya sem volt szignifikánsan különböző (p=0,4272). Betegeink klinikai jellemzői különböztek az idézett szerzők betegeinek jellemzői-

től. Nálunk a betegek 82%-a előrehaladott, III-IV. stádiumban volt, náluk korai, I-II. stádiumba tartoztak a vizsgált betegek. Továbbá, betegeink valamennyien dohányoztak és idült alkoholisták voltak a daganatos betegségük felismerésekor. Az M. D. Anderson Cancer Center vizsgálatában vagy a holland beteganyagban is [20, 21] csak jelentős változtatásokkal sikerült a korábbi eredményeket validálni: a hiperérzékenységi szintet lecsökkentették ($\geq 0,5$ átlagos t/s), az MPR-t és a recidívákat együtt számolták, csak az MPR-t későn (≥ 36 hónap) kifejlesztő betegek kromatid törés-átlaga volt viszonylag magas.

Az irodalmi áttekintésből az is megállapítható, hogy az M. D. Anderson Cancer Center eredményeit más központok nem is próbálták érvényesíteni saját beteganyagban, noha számos közlemény foglalkozik az MPR gyakoriságával és kialakulásának okaival fej-nyaki rákos betegeknél [9, 17, 18, 22–24]. A New York-i Cornell University tanulmányában a dohányzás és alkoholfogyasztás növelte az MPR kialakulásának kockázatát. A dohányzás abbahagyása után 5 évvel csökkent a kockázat [9]. A Tokyo Medical and Dental University betegeinél az MPR leggyakoribb volt szájüregi és algarat index rákkal. Az MPR kialakulása növelte a daganatos elhalálozás kockázatát [23]. Valamennyi betegünk dohányzott és fogyasztott alkoholt. A leszokás esetleges volt. Továbbá, az előrehaladott stádium miatt is (korai elhalálozás) a dohányzás felfüggesztésének a hatását a kockázatcsökkenésre nem vizsgáltuk. Az MPR megjelenése betegeinknél is jelentősen rontotta a túlélést. Tizennyolc beteg közül már csak egy van életben, az elhalálozás nyers aránya 94%. MPR megjelenése után az 5 éves túlélés becsült aránya csak 17% volt.

Morris és munkatársai [24] az amerikai SEER program által nyilvántartott 75 087 laphámsejtes fej-nyaki rákos betegnél vizsgálták az MPR gyakoriságát az index rák anatómiai helye szerint. A gyakoriságban helyspecifikusságot illetően változást hozott a HPV-asszociált rákok szaporodása és elkülönítése. Az 1990-es évek előtt a szájgaratrákoknál volt a leggyakoribb az MPR. Most a régió jellemzője a legalacsonyabb kockázati szint, mert a HPV-asszociált daganatban szenvedő betegeknél ritka az MPR kialakulása [25]. Ugyanakkor a szájgaratrákok döntő többségét vírus okozza

az utóbbi évtizedekben. Keletkezésükben kisebb a szerepe a dohányzásnak és alkoholizmusnak [2]. Gan és munkatársai [26] tanulmányában szignifikánsan ritkább volt az MPR kialakulása szájgaratrákos betegeknél, mint a szájüregi, egyéb garat- és gégerákban. Viszont a klasszikus fenotípusok (HPV-eredetű szájgaratrákokat nem számolva) vonatkozásában a különbség nem volt szignifikáns. Anyagunkban a gégerákos betegeinknél volt a leggyakoribb az MPR nyers aránya, 35%. A szájüregi rákban szenvedő betegeinknél a nyers arány 13% volt, pedig a t/s hányados náluk volt a legnagyobb, 1,18. Sutton és munkatársai [18] jóval nagyobb számú, 183 szájüregi esetet tanulmányoztak. Az MPR gyakorisága szintén 13% volt. Az MPR gyakorisága szériák szerint változik, a követési időtől és a daganatstádiumtól függően. Hosszabb követési idővel és korai stádiummal magasabb az arány. Az eredmények összehasonlításához alkalmasabb a becsült arány (Kaplan–Meier-módszerrel becsült gyakoriság), mint a nyers arány. Cooper és munkatársai a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) regiszterében 928 laphámsejtes fej-nyaki rákos beteget találtak, akiket 1977 és 1980 között sugárterápiával kezeltek. Összesen 110 MPR alakult ki. Így a nyers arány a követés egész idejére 12% volt. A 8 éves becsült arány viszont közel a duplája, 23% volt (betegeinknél a 10 éves becsült arány volt 23%). A primer tumor anatómiai helye nem volt lényeges hatással a gyakoriságra, de a daganatstádium igen. A korai stádium növelte az MPR kialakulásának kockázatát a jobb túlélés miatt [27]. Betegeinknél IV. stádiumban egyetlen MPR sem alakult ki. A korai elhalálozás miatt az átlagos követési idő csak 17 hónap volt. Ugyanakkor az MPR-ek 39%-a 10 éves követés után alakult ki.

Tanulmányunkban nem tudtuk megerősíteni, hogy a fokozott mutagénérzékenység emeli az MPR kialakulásának kockázatát fiatal laphámsejtes fej-nyaki rákos betegeknél. A korai stádiumban gyakoribb az MPR a jobb túlélés miatt. A túlélő betegeknél az MPR kialakulása általában halálhoz vezet. Megjelenése tízéves követés után is gyakori. A szenvedélybetegségek (dohányzás és alkoholizmus) eredményes kezelése és hatásos szűrési stratégia eredményezheti a túlélés javulását.

IRODALOM

1. Takácsi-Nagy Z, Oberna F. Fej-nyaki daganatok kezelése. In: Onkológia és sugárterápia, szerk. Polgár Csaba, Semmelweis Kiadó, Budapest 2018, pp. 105–115
2. Takácsi-Nagy Z. Változó tendenciák a humán papillómavírus okozta szájgaratdaganatok kezelésében. *Magy Onkol* 62:145–152, 2018
3. Li FP, Montesano R. Interactions of cancer susceptibility genes and environmental carcinogens. American Association for Cancer Research (AACR), International Agency for Research on Cancer (IARC) Joint Conference. *Cancer Res* 54:4243–4247, 1994
4. Hsu TC. Genetic instability in the human population: a working hypothesis. *Hereditas* 98:1–9, 1983
5. Spitz MR, Hsu TC, Wu X, et al. Mutagen sensitivity as a biological marker of lung cancer risk in African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4:99–103, 1995

6. Kosti O, Byrne C, Meeker KL, et al. Mutagen sensitivity, tobacco smoking and breast cancer risk: a case-control study. *Carcinogenesis* 31:654–659, 2010
7. Schottenfeld D, Gantt RC, Wynder EL. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx, and lung: a prospective study. *Prev Med* 3:277–293, 1974
8. Silverman S, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 106:33–35, 1983
9. Day GL, Blot WJ, Shore RE, et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 86:131–137, 1994
10. Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biological marker for risk of multiple primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 82:1773–1775, 1990
11. Spitz MR, Hoque A, Trizna Z, et al. Mutagen sensitivity as a risk factor for second malignant tumors following malignancies of the upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst* 86:1681–1684, 1994

12. Cloos J, Braakhuis BJM, Steen I, et al. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous-cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors. *Int J Cancer* 56:816–819, 1994
13. Székely G, Remenár E, Kásler M, Gundy S. Expozíció vagy rákhajlam? Fej-nyaki laphámrákos betegek citogenetikai szűrése. *Magy Onkol* 45:152–157, 2001
14. Székely G, Remenár E, Kásler M, Gundy S. Mutagen sensitivity of patients with cancer at different sites of the head and neck. *Mutagenesis* 20:381–385, 2005
15. Gundy S, Székely G, Farkas G, et al. Biomarkerek alkalmazása során felmerülő problémák malignus és nem malignus betegségben szenvedő alkoholisták esetében. *Magy Onkol* 52:153–161, 2008
16. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457–481, 1958
17. Adjei Boakye E, Buchanan P, Hinyard L, et al. Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 144:727–737, 2018
18. Suton P, Prpic M, Tarle M, et al. Outcomes for patients with second primary malignancy after primary surgical treatment for early-stage squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 40:2347–2352, 2018
19. Hsu TC, Johnston DA, Cherry LM, et al. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis. *Int J Cancer* 43:403–409, 1989
20. Wu X, Gu J, Dong Q, et al. Joint effect of mutagen sensitivity and insulin-like growth factors in predicting the risk of developing secondary primary tumors and tumor recurrence in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 12:7194–7201, 2006
21. Cloos J, Leemans CR, van der Sterre ML, et al. Mutagen sensitivity as a biomarker for second primary tumors after head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:713–717, 2000
22. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:823–829, 2001
23. Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 94:2007–2014, 2002
24. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 29:739–746, 2011
25. Diaz DA, Reis IM, Weed DT, et al. Head and neck second primary cancer rates in the human papillomavirus era: A population-based analysis. *Head Neck* 38(Suppl 1):E873–883, 2016
26. Gan SJ, Dahlstrom KR, Peck BW, et al. Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index non oropharyngeal head and neck cancers. *Cancer* 119:2593–2601, 2013
27. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:449–456, 1989

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA®

által 2020. évre

„Malignus bőrdaganatok” címmel meghirdetett

KROMPECHER ÖDÖN

jubileumi pályázat nyertese:

I. helyezést ért el:

„EPIDERMOTROPIZMUS” jelíggel

Gregus Barbara, SE ÁOK VI. évf. hallgató

Budapest, 2021. február 2.

MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
és MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA® VEZETŐSÉGE

