

És mi van az orvosokkal? Egészségügyi dolgozók spontán kromoszómaaberrációi és rákmorbiditása közti kapcsolat

FARKAS GYÖNGYI¹, KOCSIS S. ZSUZSA¹, SZÉKELY GÁBOR¹, DOBOZI MÁRIA², POLGÁR CSABA^{3,4}, JURÁNYI ZSOLT¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugarterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály, ²Nemzeti Rákgeregster, ³Sugarterápiás Központ, ⁴Semmelweis Egyetem, ÁOK, Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Farkas Gyöngyi, Országos Onkológiai Intézet, Sugarterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: +361-2248600/1561, +361-2248776, e-mail: farkas.gyongyi@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2021. március 9.

Elfogadva:

2021. április 5.

Az egészségügyi dolgozók munkájuk során kis dózisu ionizáló sugárzással vagy különböző vegyi anyagokkal exponálódhatnak. Ez spontán kromoszómaaberrációt okozhat, aminek gyakorisága és a daganat kialakulásának magasabb kockázata között szignifikáns kapcsolat van. Tanulmányunkban 1240 különböző foglalkozású egészségügyi dolgozó citogenetikai vizsgálatát végeztük el 1997 és 2018 között és követtük kövrükben a daganatok kialakulását. Mind a strukturális, mind a számbeli kromoszómaaberrációkat értékeltük, és a nem, kor, dohányzás figyelembevételével hasonlítottuk össze az eredményeket. Az aberráns sejtek gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a dohányzó férfiakban, mint a nem dohányzóknál ($p=0,009$). Azonos vizsgálati időszakon belül a potenciálisan exponált dolgozói csoport és a kontrollcsoport között nem volt szignifikáns különbség a kromoszómaaberrációkban. A 82 daganatos esetből (6,6%) a leggyakoribb daganat az emlő- (16), vastagbél- (12), tüdő- (7) és pajzsmirigyrák (7) volt. A dohányzóknál 7,3%-ban alakult ki daganat, míg a nem dohányzóknál 6,2%-ban. A potenciális expozíció nem, de a dohányzás növelte a daganat kialakulásának valószínűségét. *Magy Onkol* 65:141-148, 2021

Kulcsszavak: egészségügyi dolgozók, kromoszómaaberrációk, rákkockázat, ionizáló sugárzás, citosztatikumok

Healthcare workers may be occupationally exposed to low dose rate radiation or different chemicals during their work. There are strong associations between the increased frequency of spontaneous chromosomal aberrations in blood lymphocytes and the risk of cancer. Cytogenetic tests were conducted on 1240 healthy medical workers and cancer incidence was followed up between 1997-2018. Both structural and numerical chromosome aberrations were evaluated and the results were compared taking into account gender, age, and smoking. The frequency of aberrant cells was significantly higher in smoker males than in non-smokers ($p=0.009$). Within the same study period, there was no significant difference in chromosome aberrations between the potentially exposed group of workers and the control group. Among 82 cancer cases (6.6%) the most common tumors were breast (16), colon (12), lung (7) and thyroid gland cancers (7). Our analysis showed 7.3% cancer occurrence among smokers compared to 6.2% among non-smokers. These results suggest that in our cases cytogenetic effects of smoking are more deleterious than occupational exposures.

*Farkas G, Kocsis SZ, Székely G, Dobozi M, Polgár C, Jurányi Z. And what about doctors? Associations between spontaneous chromosomal aberrations and cancer morbidity in healthcare workers. *Magy Onkol* 65:141-148, 2021*

Keywords: healthcare workers, chromosome aberrations, cancer risk, ionizing radiation, cytostatic drugs

BEVEZETÉS

Az egészségügyi dolgozók potenciális egészségügyi kockázatnak vannak kitéve, amennyiben ionizáló sugárzásnak kitett munkakörben vagy különféle szerves vegyületekkel (pl. citosztatikumok) vagy oldószerekkel (pl. formalin) dolgoznak. A Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság megállapítása szerint (International Commission on Radiological Protection, ICRP) az ionizáló sugárzás foglalkozási expozícióra vonatkozó limitje 20 mSv per év [1]. Az ionizáló sugárzásból származó foglalkozási expozíció az elmúlt években az újabb, korszerű készülékek, valamint a szigorú szabályok betartásának hatására kisebb lett. Ennek ellenére a biodozimetria fontossága nem csökkent, mivel kiegészíti a fizikai dózismérést. A perifériás vér kromoszómaaberrációinak analízise megbízható módszer a korábban elszennvedett ionizáló sugárzás [2–5], illetve genotoxikus ágensek hatásának kimutatására egy adott személyben [6].

Az egészségügyi személyzet citosztatikus szerekkel történő expozíciója során optimális biztonságra kell törekedni [7–9]. Egy metaanalízisben, ami 16 publikáció összegzésén alapult, megerősítették, hogy szignifikáns kapcsolat van a daganattelenes szerekkel való napi szintű munkavégzés és a megnövekedett kromoszómaaberrációk között egészségügyi dolgozóknál [10]. Ezért amennyiben egy dolgozónál nagyszámú kromoszómaaberráció (CAs) mérhető, ki kell vizsgálni az okokat, mivel a foglalkozási és környezeti karcinogének, amelyek DNS-károsodást, mutációt és kromoszómaaberrációkat okoznak, hozzájárulhatnak a daganat kialakulásához [11–15].

A kromoszómaaberrációk és a rákkockázat közötti kapcsolat vizsgálatára a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) koordinálásával egy európai uniós konzorciumot hoztak létre (Cytogenetic Biomarkers and Human Cancer Risk, EU 5th Framework Programme). Az 1978 és 2002 között lezajlott, közép-európai országokat (Horvátország, Litvánia, Lengyelország, Szlovákia és Magyarország) érintő, 6430 egészséges személy részvételével lefolytatott kohorszvizsgálatban 200 daganatos esetet figyeltek meg átlagosan 8,5 év alatt. A kromoszómaaberrációkat tercilisekre osztva összehasonlították a kromoszómaaberrációk alacsony tercilis értékét a közepes és magas tercilis aberrációértékkel a daganat kialakulására gyakorolt hatás alapján. A relatív kockázat az alacsony tercilishoz viszonyítva 1,78 [95% CI 1,19–2,67] és 1,81 [95% CI 1,20–2,73] volt a közepes és magas terciliseknél [16]. Egy összesített kohorszvizsgálatban Bonassi és mtsai [17] 11 országból 22 358 személy vizsgálatát végezték el (Magyarországról 840 személy 75 daganatos esettel szerepelt ebben a felmérésben). A daganat előfordulásának relatív kockázata nőtt azoknál a személyeknél, akik a közepes vagy magas tercilisbe tartoztak (RR: 1,31, 95% CI 1,07–1,60 és RR: 1,41, 95% CI 1,16–1,72) az alacsony tercilishoz tartozókhöz képest. Az emelkedés főleg a kromoszómatípusú aberrációkra vonatkozott. Legerősebb kapcsolatot a gyomorrákkal találtak (RR közepes: 1,17, 95% CI 0,37–3,70, RR magas: 3,13, 95%

CI 1,17–8,39). A nem, dohányzási szokások (igen/nem/soha), a kor, az expozíciós idő és foglalkozási expozíció mind szignifikánsan módosította a kromoszómaaberráció szintjének hatását a daganat kialakulására az egész kohorszra nézve. A dohányzással kapcsolatban egyik vizsgálatban sem állt rendelkezésre minden információ, sok esetben a napi cigarettafogyasztás hiányzott.

Munkánkban az előbb említett vizsgálat folytatásaként, 1997 és 2018 között 1240, különböző pozícióban munkát végző egészséges egészségügyi dolgozó (orvosfizikus, sugárterápiás orvos, sugárterápiás asszisztens, patológus, citosztatikumkészítő asszisztens, altatóorvos, nővér, valamint adminisztratív munkakörben dolgozó kontrollszemély) citogenetikai vizsgálatát végeztük el. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a különböző csoportok kromoszómaaberrációs adatait és a későbbi tumorképződést. A vizsgált személyek közül a daganatos esetek azonosítását a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján végeztük. Az egészségügyi dolgozók citogenetikai értékei a „Rákkockázat Biomarkerei” (Cancer Risk Biomarkers) című, EU által támogatott QLK4-CT-2002-02831 kutatási téma magyar adatbázisából származtak és annak etikai bizottsági engedélyével kerültek feldolgozásra.

ANYAG ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZER

Vizsgált személyek

Tanulmányunkban kontrollszemélyek, illetve különböző expozíciós munkakörben dolgozó 1240 egészséges személy citogenetikai vizsgálatát végeztük el 1997 és 2018 között. Az egészséges kontrollok (725 fő) budapesti és Budapest környéki, munkahelyi alkalmassági vizsgálaton részt vevő, adminisztrációs munkakörben dolgozó személyek voltak, akik a szokásos lakossági expozíciós terhelésen kívül egyéb expozícióban nem részesültek. A foglalkozási expozíció kategóriába a következő személyek tartoztak:

- Sugárveszélyes munkakör (264 fő): orvosok, fizikusok, asszisztensek, terápiás sugárforrásokat kezelők, izotóplaboratóriumi munkatársak, akik a mindenkori sugárvédelmi rendszabályoknak megfelelően az évi foglalkozási dóziskorlátot nem lépték túl.

- Citosztatikummal dolgozók (188 fő): gyógyszerészeti asszisztensek, nővérek, akik citosztatikumok készítésével, ill. beadásával foglalkoztak.

- Kémiai laboratóriumi dolgozók (63 fő): biológusok, vegyészek, patológusok, akik szerves vegyszerekkel (pl. formalin) dolgoztak.

A vizsgálatban minden személy egy eredménnyel szerepelt, az első citogenetikai vizsgálatának eredményével, akkor is, ha több vizsgálati eredménye volt az évek során.

Limfocitatenyészet

A limfocitákat standard citogenetikai technikával tenyésztették. A perifériás vért (800 µl-t) az RPMI-1640 sejttenyésztő folyadékhoz (9 ml) adtuk, ami bovin szérumalbumint (15%)

és penicillin/sztreptomicint (100 U/ml/ 100 µg/ml, Gibco, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA) tartalmazott. A sejt kultúrát fithemagglutinin M-mel (0,2%) készítettük osztódásra és 52 óráig 37 °C-on tenyésztettük, hogy a kromoszómák az első sejtosztódásban maradjanak. A sejtosztódás megállítására az 50. órában 0,1 µg/ml kolcemidet (Gibco) adtunk a tenyészethez, majd centrifugáltuk, hipotonizáltuk kálium-kloriddal (0,075 M KCl) 15 percig 37 °C-on és a sejteket fixáltuk metanol-ecetsav 3:1 arányú elegyében. Több lépésben ismételtük a mosást friss fixálóval, majd a sejteket 1 ml fixálóban reszuszpendáltuk, tárgylemezre cseppentettük, szárítottuk és 3% Giemsa (RAL Diagnostics) oldattal festettük meg.

A kromoszómaaberrációk értékelése

Általában személyenként 100 metafázist (>5% aberráció esetén 200 metafázist, de azt az értéket normalizáltuk 100 metafázisra) értékeltünk, 1500-szoros fénymikroszkópos nagyítás mellett. Az aneuploid sejtek és a szerkezeti kromoszómaaberrációk értékelése ugyanazon metafázisokból történt. Az értékelés alapján százalékos megoszlásban:

- Numerikus aberrációkat (44, 45, illetve 47 kromoszóma/sejt) különítettünk el. Csak az egyértelműen kör vagy ovális alakú metafázisokban elhelyezkedő kromoszómákat számoltuk.

- A szerkezeti eltérések alapján kromatidtípusú törések (kromatid törés, kromatidkicsérélődés), ill. kromoszómatípusú törések és átrendeződések (páros fragmentum, dicentrikus, ring, transzlokáció) kerültek azonosításra. Aberráns sejtként értékeltük azokat a sejteket, amelyek valamilyen strukturális aberrációt (kromatid- vagy kromoszómatípusú) hordoztak, és ezeknek értékét százalékban adtuk meg. Az értékelést az ICPEMC előírásainak megfelelően végeztük.

Statisztikai analízis

Elvégeztük az egyes csoportok leíró statisztikai elemzését. A különböző csoportok kromoszómaaberrációs frekvenciáját nem parametrikus Mann–Whitney U-tesztrel és Kruskal–Wallis-tesztrel hasonlítottuk össze (mivel a kromoszómaaberrációk megoszlása nem normálosztású Shapiro–Wilk-tesztrel). A citogenetikai végpontok daganattal való kapcsolatát χ^2 -tesztrel becsültük. A χ^2 -tesztet használtuk a számbeli és strukturális aberrációs sejtek frekvenciájának kimutatására az expozíciós csoportokban. A $p < 0,05$ értéket tekintettük a szignifikancia limitjének. Az adatok értékeléséhez a GraphPad Prism 8 szoftvercsomagot (San Diego, CA) használtuk.

EREDMÉNYEK

Az 1. táblázat bemutatja a vizsgált személyek demográfiai adatait. A nők száma háromszor nagyobb volt, mint a férfiaké a kohorszban, és a donorok 38%-a dohányzott. A medián (min.–max.) életkor a vérvételkor 40 év (18–77) és a daganat kialakulásakor 46,5 év (22–66) volt.

1. TÁBLÁZAT. A vizsgált 1240 egészségügyi dolgozó demográfiai adatai

A vizsgált csoport		A vizsgált személyek száma (%)	Életkor a vizsgálatkor, medián (min.–max.)
Összes személy		1240 (100)	40,3 (18–77)
Nem	Férfi	333 (26,9)	39,4 (18–77)
	Nő	907 (73,1)	40,7 (18–72)
Dohányzás	Igen	467 (37,7)	38,5 (18–77)
	Nem	773 (62,3)	40,9 (19–73)
Foglalkozási expozíció	Kontroll	725 (58,5)	40,5 (18–72)
	Ionizáló sugárzás, vegyszerek, citosztatikumok	515 (41,5)	40,3 (21–77)
Daganat kialakulása		82 (6,6)	46,5 (22–66)*

*Életkor a daganat kimutatásakor

Összesen 124 000 limfocita-metafázist vizsgáltunk mikroszkóposan és meghatároztuk a kromoszómaaberrációkat. Összefoglaltuk a számbeli (aneuploidia) és strukturális kromoszómaaberrációkat a nemek szerint, valamint az expozíciós körülmények (dohányzás, foglalkozási expozíció) szerinti bontásban (2. táblázat).

A dohányzás és az expozíciók hatása

Az aberráns sejtek frekvenciája szignifikánsan magasabb volt a dohányzó férfiak csoportjában, mint a nem dohányzóban ($p=0,009$), de nem találtunk szignifikáns különbséget a dohányzó nők csoportjában a nem dohányzó nőkhöz képest χ^2 -tesztrel ($p=0,935$) (2. táblázat).

A napi cigarettafogyasztás alapján 4 csoportba osztottuk a dohányosokat: 1. csoport: 1–5 cigaretta/nap, 2. csoport: 6–10 cigaretta/nap, 3. csoport: 11–19 cigaretta/nap, 4. csoport: 20–40 cigaretta/nap. Az 1. és 4. csoport között szignifikáns különbséget találtunk Mann–Whitney-tesztrel aberráns sejt és összes aberráció esetén ($p < 0,0001$) (3. táblázat).

Az aneuploidia aránya 0–8% volt az egészségügyi személyzet limfocitáiban. Az aneuploid sejtek átlaga $1,60 \pm 0,06/100$ sejt volt, ami összhangban van az 1989–2010 között vizsgált (18) értékkel az egész populációra vonatkoztatva. Az aneuploidia frekvenciája nem különbözött szignifikánsan a különböző expozíciós csoportokban. A kontrollcsoportban nagyobb volt az aneuploid sejtek száma, mint az expozíciós munkakörben dolgozóknál ($p=0,028$) (4. táblázat). Összehasonlítva a dohányzó és nem dohányzó csoportot, úgy tűnik, a dohányzásnak nincs hatása az aneuploidia (2. táblázat).

A strukturális aberrációk vizsgálata során azt kaptuk, hogy az aberráns sejtek átlagos frekvenciája $1,62 \pm 0,05/100$ sejt az egész kohorszra nézve (2. táblázat). A kontrollok és potenciálisan exponált személyek kromoszómaaberrációs

2. TÁBLÁZAT. Számbeli és szerkezeti kromoszómaaberrációk a különböző vizsgált csoportokban

Vizsgált csoport	Vizsgált személy / vizsgált metafázis	A metafázisok összes aberrációjára Számbeli és szerkezeti aberrációk (átlag±SE, 100 sejtre normalizálva)					
		Aneuploidia	Kromatidtípusú törés+kicserélődés	Kromoszómatípusú fragmentum+transzlokáció	Dicentrikus+ring	Összes aberráció	Aberráns sejt
Összes személy	1240 124 000	1977 1,60±0,06	1576+59 1,32±0,04	381+32 0,34±0,02	160 0,13±0,001	2213 1,78±0,06	2012 1,62±0,05
Férfiak	333 33 300	553 1,66±0,07	433+14 1,34±0,08	94+9 0,31±0,04	42 0,13±0,03	596 1,79±0,11	551 1,66±0,10
Nők	907 90 700	1424 1,57±0,05	1143+45 1,31±0,04	286+24 0,34±0,03	118 0,13±0,02	1617 1,78±0,06	1461 1,61±0,05
Nem dohányzók	773 77 300	1237 1,60±0,05	935+32 1,26±0,05	228+24 0,33±0,03	109 0,14±0,02	1330 1,72±0,07	1223 1,58±0,06
Dohányzók	467 46 700	740 1,59±0,06	641+27 1,43±0,07	152+9 0,35±0,04	51 0,11±0,02	882 1,89±0,09	789 1,69±0,08
Nem dohányzó férfiak	201 20 100	325 1,61±0,1	228+9 1,17±0,09	48+7 0,27±0,04	24 0,12±0,03	318 ^a 1,58±0,13	303 ^b 1,51±0,12
Dohányzó férfiak	132 13 200	228 1,72±0,11	205+7 1,59±0,14	46+2 0,36±0,09	18 0,14±0,05	278 ^a 2,10±0,20	249 ^b 1,88±0,16
Nem dohányzó nők	573 57 300	912 1,59±0,06	707+23 1,28±0,06	180+16 0,34±0,04	85 0,15±0,02	1012 1,77±0,08	920 1,61±0,07
Dohányzó nők	334 33 400	512 1,53±0,07	438+22 1,38±0,07	107+7 0,34±0,04	33 0,10±0,02	605 1,80±0,10	540 1,61±0,09

A táblázat második oszlopában az adott csoportban vizsgált személyek száma (felül) és a náluk értékelt metafázisok összes száma (alul) látható. Az ezt követő oszlopokban a felső szám az adott vizsgált csoportnál értékelt összes metafázisban talált számbeli és szerkezeti aberrációk számát mutatja meg, az alsó szám pedig ezen érték 100 sejtre normalizált változata. Szignifikancia χ^2 teszttel: dohányzó vs. nem dohányzó férfi: ^a $p=0,021$, ^b $p=0,009$

adatait ötéves korcsoportokban hasonlítottuk össze 1997-től 2018-ig. A két csoport között azonos időszakon belül nincs szignifikáns különbség, kivéve a 2006–2010 évet. Ugyanakkor, az idő előrehaladtával csökkent az aberrációk száma. A kezdeti és utolsó értékek között szignifikáns különbségeket kaptunk mind a kontrolloknál az aneuploidia ($p=0,001$), kromatidtörés ($p=0,019$), összes aberráció

($p=0,022$), aberráns sejt ($p=0,025$) tekintetében, mind az expozíciós csoportoknál az aneuploidia ($p=0,013$), kromatidtörés ($p=0,003$), kromoszómafragmentum ($p=0,0014$), összes aberráció ($p<0,0001$) és aberráns sejt viszonylatában (4. táblázat).

A különböző expozíciók aberráns sejtek képződésére gyakorolt hatását összehasonlítva a nem dohányzó kont-

3. TÁBLÁZAT. Kromoszómaaberrációk gyakorisága és a relatív kockázat a különböző dohányzó csoportokban a nem dohányzó csoporttal összehasonlítva

Csoport (fő)	Kromoszómaaberráció/100 sejt			p	Daganatos esetek	Relatív kockázat (RR)	95% CI	p
	Kromatid	Összes aberráció	Aberráns sejt					
Nem dohányzó [773]	1,26±0,05	1,72±0,07	1,58±0,06		48	1,0	–	–
Dohányzó 1–5 cg/nap [94]	1,15±0,13	1,47±0,16	1,39±0,14	NS	8	1,37	0,67–2,72	NS
Dohányzó 6–10 cg/nap [112]	1,39±0,14	1,87±0,19	1,71±0,17	NS	8	1,15	0,56–2,30	NS
Dohányzó 11–19 cg/nap [189]	1,62±0,09	1,99±0,15	1,75±0,11	NS	20	1,70	1,04–2,77	$p=0,04$
Dohányzó 20–40 cg/nap [18]	2,53±0,47	3,19±0,68	2,81±0,60	$<0,0001^*$	2	1,79	0,49–5,51	NS

*Szignifikáns különbség mind a kromatidtörés, mind az összes aberráció, mind az aberráns sejtek gyakoriságában a nem dohányzó vs. dohányzó 20–40 cigaretta/nap csoport között. A mérsékeltebben dohányzó csoportok és a nem dohányzók között nincs szignifikáns különbség. cg: cigaretta. A dohányzók közül 54 személy nem adta meg, hogy hány szál cigarettát szív naponta. NS: nem szignifikáns

4. TÁBLÁZAT. Számbeli és szerkezeti kromoszómaaberrációk a különböző vizsgált csoportokban 1997–2018 között

Vizsgálat évei, csoport	Vizsgált személy / vizsgált metafázis	A metafázisok összes aberrációjára Számbeli és szerkezeti aberrációk (átlag±SE, 100 sejtre normalizálva)					
		Aneuploidia	Kromatidtörés+ kicserélődés	Kromoszóma- típusú fragmen- tum+transzlokáció	Dicentrikus+ring	Összes aberráció	Aber- ráns sejt
1997–2000 kontroll	94 9400	201 ^f 2,14±0,16	186 ^g 1,96±0,18 0,02±0,002	51 0,54±0,08 0	11 0,12±0,04	248 ^h 2,64±0,22	228 ⁱ 2,43±0,19
1997–2000 exponált	47 4700	89 ^j 1,89±0,25	111 ^k 2,36±0,32 0	18 ^l 0,38±0,11 0	9 0,19±0,08	138 ^m 2,94±0,38	127 ⁿ 2,70±0,33
2001–2005 kontroll	267 26 700	433 1,61±0,08	326 1,21±0,07 0	91 0,34±0,06 0	43 0,16±0,03	460 1,71±0,12	409 1,52±0,08
2001–2005 exponált	105 10 500	157 1,50±0,13	127 1,21±0,13 0	46 0,44±0,09 0	10 0,10±0,03	183 1,74±0,17	159 1,51±0,14
2006–2010 kontroll	281 28 100	488 ^a 1,73±0,08	285 ^b 0,96±0,07 0,05±0,01	45 ^c 0,15±0,03 0,007±0,05	25 0,09±0,02	355 ^d 1,26±0,08	330 ^e 1,17±0,07
2006–2010 exponált	211 21 100	315 ^a 1,50±0,08	255 ^b 1,10±0,09 0,12±0,03	66 ^c 0,30±0,05 0,01±0,008	21 0,10±0,03	342 ^d 1,62±0,12	307 ^e 1,45±0,10
2011–2015 kontroll	70 7000	81 1,16±0,13	78 1,03±0,18 0,07±0,03	14 0,14±0,06 0,05±0,02	7 0,10±0,04	99 1,42±0,24	95 1,35±0,23
2011–2015 exponált	84 8400	113 1,35±0,14	113 1,28±0,13 0,07±0,03	24 0,19±0,06 0,10±0,04	10 0,12±0,04	147 1,75±0,17	136 1,62±0,16
2016–2018 kontroll	13 1300	10 ^f 0,75±0,53	13 ^g 0,87±0,48 0,13±0,13	4 0,14±0,04 0,13±0,13	3 0,25±0,25	20 ^h 1,50±0,71	18 ⁱ 1,38±0,66
2016–2018 exponált	68 6800	88 ^j 1,30±0,16	97 ^k 1,34±0,17 0,08±0,05	61 ^l 0,23±0,07 0,09±0,05	9 0,13±0,05	112 ^m 1,65±0,18	102 ⁿ 1,50±0,17
Kontroll összes	725 72 500	1208 ^o 1,66±0,05	887 ^p 1,22±0,05 0,03±0,003	200 ^q 0,28±0,03 0,008±0,006	89 0,12±0,02	1181 ^r 1,63±0,07	1081 ^s 1,49±0,06
Exponált összes	515 51 500	772 ^o 1,50±0,11	748 ^p 1,46±0,13 0,07±0,002	213 ^q 0,41±0,07 0,05±0,004	71 0,14±0,03	1032 ^r 2,01±0,18	931 ^s 1,81±0,15

A táblázat második oszlopában az adott csoportban vizsgált személyek száma (felül) és a náluk értékelt metafázisok összes száma (alul) látható. A 3. oszlopban a felső szám az adott vizsgált csoportnál értékelt összes metafázisban talált számbeli és szerkezeti aberrációk száma, a középső szám a kromatidtörések, az alsó szám pedig a kicserélődések 100 sejtre normalizált változata. A 4. oszlopban a felső szám az adott vizsgált csoportnál értékelt összes metafázisban talált számbeli és szerkezeti aberrációk száma, a középső szám a kromoszómafragmentumok, az alsó szám pedig a transzlokációk 100 sejtre normalizált változata. Az ezt követő oszlopokban a felső szám az adott vizsgált csoportnál értékelt összes metafázisban talált dicentrikus és ring aberrációk számát, az összes aberráció számát, az aberrációt tartalmazó sejtek számát mutatja meg, valamint ezen értékek 100 sejtre normalizált változatát (alsó szám). Szignifikancia χ^2 -tesztel: 2006–2010 között kontroll vs. exponált: aneuploidia ^a $p=0,048$, kromatidtörés ^b $p=0,036$, kromoszómafragmentum ^c $p=0,0005$, összes aberráció ^d $p=0,0007$, aberráns sejt ^e $p=0,005$; 1997–2000 vs. 2016–2018 kontrollcsoportok között: aneuploidia ^f $p=0,001$, kromatidtörés ^g $p=0,019$, összes aberráció ^h $p=0,022$, aberráns sejt ⁱ $p=0,025$; 1997–2000 vs. 2016–2018 exponált csoportok között: aneuploidia ^j $p=0,013$, kromatidtörés ^k $p=0,003$, kromoszómafragmentum ^l $p=0,001$, összes aberráció ^m $p<0,0001$; aberráns sejt ⁿ $p<0,0001$, összes kontroll és exponált csoportok között: aneuploidia ^o $p=0,028$, kromatidtörés ^p $p=0,002$, kromoszómafragmentum ^q $p=0,003$, összes aberráció ^r $p<0,0001$; aberráns sejt ^s $p<0,0001$.

5. TÁBLÁZAT. Az aberráns sejtek száma és a relatív kockázat a foglalkozási csoportokban a nem dohányzó kontrollcsoportéhoz hasonlítva

Csoport	Vizsgált sejtek száma	Aberráns sejtek száma	Relatív kockázat	95% CI	p
Nem dohányzó kontroll	42 700	601	1,0	-	-
Dohányzó kontroll	30 100	480	1,13	1,01–1,27	0,04
Nem dohányzó exponált	34 600	641	1,32	1,18–1,47	<0,0001
Dohányzó exponált	16 800	310	1,31	1,14–1,58	0,0001

rollcsoporttal úgy találtuk, hogy a dohányzó kontrollok kockázata kicsivel (13%-kal) nagyobb, mint a nem dohányzó kontrollcsoporté. Ezzel szemben a kockáztnövekedés nagyobb, de lényegében azonos mértékű a dohányzó és nem dohányzó, potenciálisan érintett csoportban (32%, ill. 31%), a nem dohányzó kontrollhoz hasonlítva (χ^2 -teszt) (5. táblázat).

A leggyakoribb kromoszómaaberrációk előfordulási gyakorisága a potenciálisan exponált csoportok perifériás vérből származó limfocitáiban a következő: kromatidtörés > kromoszómafragmentum > dicentrikus > kromatidkicsérélődés > transzlokáció > ring kromoszóma. A kontrollcsoportban a kromatidkicsérélődés fele olyan gyakran fordult elő, a transzlokáció egy nagyságrenddel kevesebb volt és az egyéb aberrációtípusok is kisebb számban fordultak elő, mint az expozíciónak kitett személyekben (4. táblázat). Abban az esetben, ha egy személynél 5 aberrációnál többet találtunk egy sejtben, kontrollvizsgálatot javasoltunk 6–12 hónap múlva, és megpróbáltuk megtalálni az okát az emelkedett aberrációs értéknek. A leggyakoribb okok a következők voltak: terápiás gyógyszerek, diagnosztikai kivizsgálás, erős dohányzás. Egyes esetekben az egyéni védőeszköz nem megfelelő használatára derült fény, aminek szerencsére még korai, visszafordítható következményét láttuk a kentelekben. Citogenetikai vizsgálatunk nélkül a munkavállaló nem értesült volna az egészségi állapotát veszélyeztető helyzetről, illetve viselkedésről. Szintén előfordult, hogy nem sikerült feltárni az emelkedés okát, ebben az esetben szoros megfigyelést javasoltunk.

Daganat kialakulása

Az 1–20 éves követés során az 1240 személy közül 82 főnél alakult ki daganat, ebből 20 férfi (6,0%) és 62 nő (6,8%) volt. A tumorincidencia 6,1% volt a nem dohányzóknál, míg 7,4% a dohányzóknál a kontrollcsoportban, ugyanez az expozíciós csoportokban mind a dohányzók, mind a nem dohányzók esetén 6,6% volt.

A leggyakoribb az emlő (16 fő), a vastagbél (12 fő), a tüdő (7 fő), és a pajzsmirigy (7 fő) daganata volt. Az emlő- és vastagbél daganat gyakorisága közel azonos volt a dohányzás vonatkozásában, viszont a többi különbözött a dohányzókat és nem dohányzókat összehasonlítva. A dohányzóknál az emlő (20,6%), a vastagbél (14,7%), a tüdő (8,8%) tumora

dominált, míg a nem dohányzóknál az emlő (18,8%), a vastagbél (14,6%), a pajzsmirigy (10,4%) és prosztata (10,4%) daganata volt a leggyakoribb. A gyomor-, gége-, méhnyak-, heretumor, leukémia és non-Hodgkin-limfóma 2-3 esetben fordult elő, míg más tumorok csak 1-2 esetben.

MEGBESZÉLÉS

A citosztatikumokkal dolgozó személyek exponálódhatnak a citosztatikum-aeroszol belélegzésével, esetleg bőrön keresztül vagy balesetből kifolyólag. Albertini és mtsai, valamint Sorsa és mtsai [8, 9] szerint szinte lehetetlen a nagyon kicsi expozíció kockázatát megbecsülni. Az ionizáló sugárzás esetében hasonlóan lehetetlen fizikai mérésekkel való kockázatbecslés. Ezért fontos, hogy biodozimétert, speciálisan citogenetikai módszereket használjanak azon kórházi személyek ellenőrzésére, akik citosztatikumokkal vagy ionizáló sugárzással foglalkoznak [19–21].

A másik leggyakoribb egészségügyi kockázat a dohányzás. A dohányzásnak nincs hatása az aneuploidia, de a szerkezeti aberrációkra igen. Az aberráns sejtek frekvenciája nagyobb volt a dohányzó férfiakban, mint a nem dohányzó férfiakban, de ez a különbség nem volt szignifikáns a dohányzó és nem dohányzó nők között, illetve a teljes nem dohányzó és dohányzó csoportokat tekintve. Összehasonlítva a dohányzó alcsoportokat, azt találtuk, hogy csak az erős dohányosok (20–40 cigaretta/nap) mutatnak szignifikáns különbséget a limfociták genotoxikus károsodásában a nem dohányzó kontrollokhoz képest.

Az expozíció hatását illetően az aneuploidia frekvenciájának szignifikáns csökkenését figyelhattuk meg az expozíciós csoportban a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Viszont a szerkezeti aberrációk közül mind a kromatid-, mind a kromoszómatípusú aberrációk, az aberráns sejtek és az összes aberrációk gyakorisága is szignifikánsan nagyobb volt ebben a csoportban a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. A kapott adataink azonos nagyságrendűek más szerzők vizsgálati eredményeivel [22–24]. A dicentrikus kromoszómák frekvenciája a sugárexpozíció legfontosabb indikátora. Az általunk tanulmányozott csoportokban a dicentrikus aberrációk kis százalékban voltak jelen, bár voltak kis különbségek a csoportok között, ezek a különbségek azonban nem voltak szignifikánsak. Korábbi mérésekben is változó eredményeket kaptak erre a csoportra vonatkozóan. A dicentrikusok

alacsony frekvenciájáról számolt be néhány szerző [22–24], ezzel ellentétben Kasuba és mtsai és Bonassi és mtsai [1, 25] szignifikánsan magasabb kromoszómaaberrációs szintet talált az ionizációs sugárzás területén dolgozók között. Garaj-Vrhovac és munkatársai [26] szintén magasabb arányú kromoszómaaberrációkról számoltak be ionizáló sugaras munkakörben, de a különbség nem volt szignifikáns az egyes területek között.

Az életkort tekintve nem találtunk összefüggést a citogenetikai paraméterekkel. Irodalmi adatok szerint néhány tanulmányban nem volt kimutatható a korfüggés [27, 28], míg más szerzők [29, 30] találtak összefüggést a kor és kromoszómaaberrációk között.

Sajnos a dohányzás meglehetősen gyakori az egészségügyi dolgozóknál is, a mi kohorszunkban 38% volt. Tehát a munkahelyi előírások betartása mellett leginkább a dohányzás csökkentésére kellene törekedni.

KÖVETKEZTETÉSEK

A vizsgált személyek 4,9%-ának a limfocitáiban több mint 5% volt az összes aberráció. (E felett tekintjük az aberrációk értékét emelkedettnek, ettől az értéktől javasoljuk a vizsgálat megismétlését pár hónap múlva). A vizsgálat kezdetétől (1997) csökkent a kromoszómaaberrációk száma mind a kontroll, mind a potenciálisan exponált csoportban. Az aberráns sejtek száma egy kicsivel magasabb volt az expozíciós csoportokban, de ez a különbség nem volt

szignifikáns. A daganatincidencia tekintetében nem volt különbség a csoportok között. A dohányzóknál 7,3%-ban alakult ki daganat, míg a nem dohányzók 6,2%-ában. A potenciális expozíció nem, de a dohányzás növelte a daganat kialakulásának valószínűségét. Erőfeszítéseket kell tenni annak érdekében, hogy minimalizáljuk a dohányzást az egészségügyi dolgozók körében, hogy ezzel is követendő példát mutassunk a betegeknek.

Tanulmányunk megerősíti annak fontosságát, hogy a foglalkozási expozíciónak kitett egészségügyi dolgozók rendszeresen genotoxikológiai szűrővizsgálaton vegyenek részt. Vizsgálatunk fontos konklúziója, hogy a munkavédelmi előírások betartása, valamint a beépített és egyéni védőeszközök megfelelő használata esetén a potenciális expozíció nem jelenik meg tényleges expozícióként akár évtizedes munkavégzés alatt sem.

Kutatási támogatás

A munka a 2020–21. évi tématerületi kiválósági program keretén belül készült (TKP2020-NKA-26).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Gundy Saroltának, aki 2015-ig az Onkocytogenetikai Osztály vezetője volt, elindította és irányította a genotoxikológiai vizsgálatokat. A technikai közreműködésért Vass Nagyeczda szakasszisztenst és Kiss Krisztina asszisztenst illeti köszönet.

IRODALOM

- Kasuba V, Rozgaj R, Jazbec A. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of Croatian hospital staff occupationally exposed to low levels of ionising radiation. *Arh Hig Rada Toksikol* 594:251–259, 2008
- Muller WU, Streffer C. Biological indicators for radiation damage. *Int J Radiat Biol* 594:863–873, 1991
- Paz-y-Mino C, Leone PE, Chavez M, et al. Follow up study of chromosome aberrations in lymphocytes in hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Mutat Res* 3353:245–251, 1995
- Jha AN, Sharma T. Enhanced frequency of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to diagnostic X-rays. *Mutat Res* 2604:343–348, 1991
- Rozgaj R, Kasuba V, Sentija K, et al. Radiation-induced chromosomal aberrations and haematological alterations in hospital workers. *Occup Med (Lond)* 496:353–360, 1999
- Carrano AV, Natarajan AT. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC publication no. 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. *Mutat Res* 2043:379–406, 1988
- Grummt T, Grummt HJ, Schott G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 3021:19–24, 1993
- Albertini RJ, Sullivan LM, Berman JK, et al. Mutagenicity monitoring in humans by autoradiographic assay for mutant T lymphocytes. *Mutat Res* 2043:481–492, 1988
- Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, et al. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res* 2043:465–479, 1988
- Roussel C, Witt KL, Shaw PB, Connor T. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutat Res* 781:207–217, 2019
- Perera FP, Whyatt RM. Biomarkers and molecular epidemiology in mutation/cancer research. *Mutat Res* 3132-3:117–129, 1994
- Maffei F, Angelini S, Forti GC, et al. Spectrum of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation. *Mutat Res* 5471-2:91–99, 2004
- Tompa A, Biro A, Jakab M. Genotoxic monitoring of nurses handling cytotoxic drugs. *Asia Pac J Oncol Nurs* 34:365–369, 2016
- Perera FP, Hemminki K, Gryzbowska E, et al. Molecular and genetic damage in humans from environmental pollution in Poland. *Nature* 3606401:256–258, 1992
- DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutat Res* 5672-3:447–474, 2004
- Bofetta P, van der Hel O, Norppa H, et al. Chromosomal aberrations and cancer risk: Results of a cohort study from Central Europe. *Am J Epidemiol* 165:36–43, 2006
- Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 29:1178–1183, 2008
- Farkas G, Juranyi Z, Szekely G, et al. Relationship between spontaneous frequency of aneuploidy and cancer risk in 2145 healthy Hungarian subjects. *Mutagenesis* 315:583–588, 2016
- Waksvik H, Klepp O, Brogger A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep* 657-8:607–610, 1981
- Huttner E, Mergner U, Braun R, et al. Increased frequency of 6-thioguanine-resistant lymphocytes in peripheral blood of workers employed in cyclophosphamide production. *Mutat Res* 2432:101–107, 1990

21. Stucker I, Hirsch A, Doloy T, et al. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 573:195–205, 1986
22. Balasem AN, Ali AS, Mosa HS, et al. Chromosomal aberration analysis in peripheral lymphocytes of radiation workers. *Mutat Res* 2713:209–211, 1992
23. Barquinero JF, Barrios L, Caballin MR, et al. Cytogenetic analysis of lymphocytes from hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Mutat Res* 2862:275–279, 1993
24. Cardoso RS, Takahashi-Hyodo S, Peittl P, Jr, et al. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. *Teratog Carcinog Mutagen* 216:431–439, 2001
25. Bonassi S, Forni A, Bigatti P, et al. Chromosome aberrations in hospital workers: evidence from surveillance studies in Italy (1963–1993). *Am J Ind Med* 313:353–360, 1997
26. Garaj-Vrhovac V, Kopjar N, Poropat M. Evaluation of cytogenetic damage in nuclear medicine personnel occupationally exposed to low-level ionising radiation. *Arh Hig Rada Toksikol* 571:31–38, 2006
27. Anderson D, Jenkinson PC, Dewdney RS, et al. Chromosome aberrations, mitogen-induced blastogenesis and proliferative rate index in peripheral lymphocytes from 106 control individuals of the U.K. population. *Mutat Res* 2043:407–420, 1988
28. Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, et al. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. II. Extension of age range. *Mutat Res* 2122:149–154, 1989
29. Carbonell E, Peris F, Xamena N, et al. Chromosomal aberration analysis in 85 control individuals. *Mutat Res* 3701:29–37, 1996
30. Bolognesi C, Abbondandolo A, Barale R, et al. Age-related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations, and micronuclei in human lymphocytes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 64:249–256, 1997