

A központi idegrendszer primer rosszindulatú daganatainak epidemiológiája és etiológiája

KENESSEY ISTVÁN^{1,2}, PATÓCS ATTILA^{1,3}, DOBOZI MÁRIA¹, NAGY PÉTER^{1,5,6}, POLGÁR CSABA^{1,4}

¹Országos Onkológiai Intézet és Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, Budapest, Semmelweis Egyetem, ²Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, ³Laboratóriumi Medicina Intézet és HUN-REN-SE Örökletes Daganatok Kutatócsoport, ⁴Onkológiai Tanszék, ⁵Állatorvostudományi Egyetem, Anatómiai és Szöveti Klinika, HUN-REN-UVMB Redox Biológiai Laboratórium, Budapest, ⁶Debreceni Egyetem, Kémia Koordinációs Intézet, Debrecen

A Projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal létrejött támogatási szerződés alapján valósult meg (Nemzeti Laboratóriumok Program – Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium [2022-2.1.1-NL-2022-00010]). A munkát továbbá támogatta a Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-NKA-26).

Levelezési cím:

Dr. Kenessey István, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., e-mail: kenessey.istvan@oncol.hu, tel.: +36-1/224-8600/1499; Prof. Dr. Patócs Attila, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., e-mail: patocs.attila@oncol.hu, tel.: +36-1/224-8600/1546

Közlésre érkezett:

2023. augusztus 2.

Elfogadva:

2023. október 18.

A központi idegrendszeri malignitások az általános populációban viszonylag ritkán fordulnak elő, azonban prognózisuk rendkívül kedvezőtlen, a mortalitási arány magas. Hazánk az epidemiológiát tekintve európai összevetésben az utolsó harmadban található: az elmúlt évtizedben évi 750–1000 új diagnózis született, míg a halálozási esetszám 550 és 690 között mozgott, szignifikáns változást azonosítani nem lehetett. A korelációra a gyermekkori csúcs mellett egy nagyobb, 65 év körüli kiugrás jellemző. A daganatok szövettanilag heterogének, azonban az esetek mintegy fele glioblastóma. A felnőttkori agytumrok pontos etiológiája többnyire ismeretlen. A környezeti ártalmak közül az ionizáló sugárzás hatása bizonyított, egyéb valószínű rizikótényezők azonosítása további vizsgálatokat igényel. Az agytumrok 7–10 százalékának hátterében örökletes daganatszindróma (Li–Fraumeni, neurofibromatózis, sclerosis tuberosa, von Hippel–Lindau, Gorlin–Goltz) áll. Azokban a családokban, ahol a klinikai diagnózis felmerül, genetikai vizsgálat javasolt. *Magy Onkol* 67:279–287, 2023

Kulcsszavak: agydaganat, incidencia, mortalitás, rizikótényezők, örökletes kórképek

The occurrence of central nervous system malignancies is relatively low; however, these tumors exhibit poor prognosis and a high mortality rate. On epidemiological grounds, Hungary was placed in the last third among European countries: in the last decade annually 750 to 1000 new cases were diagnosed and the number of deaths was between 550 and 690, without any apparent trends. Age distribution analyses revealed childhood peak and a higher peak at around 65 years of age. Histologically, heterogeneity was apparent, but at least half of the cases were glioblastomas. The exact etiology of adulthood brain tumors is mostly unknown. Among environmental exposures the effect of ionizing radiation was confirmed, the identification of other potential risk factors requires further examinations. 7–10 percent of brain tumors were hereditary tumor syndromes (Li–Fraumeni, neurofibromatosis, sclerosis tuberosa, von Hippel–Lindau, Gorlin–Goltz). Therefore, genetic testing is recommended for families where the diagnosis of brain tumor is suspected.

*Kenessey I, Patócs A, Dobozi M, Nagy P, Polgár C. The epidemiology of primary brain malignancies. *Magy Onkol* 67:279–287, 2023*

Keywords: brain tumor, incidence, mortality, risk factors, hereditary syndromes

A KÖZPONTI IDEGRENSZER ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK EPIDEMIOLÓGIÁJA GLOBÁLISAN ÉS HAZÁNKBAN

Az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Rákkutató Ügynöksége (WHO IARC) által működtetett GLOBOCAN projekt évről évre megbecsüli a globális daganatos incidencia- és mortalitási adatokat. Adatbázisuk alapján 2020-ban a központi idegrendszer (agyhártya, agy, gerincvelő és agyidegek) rosszindulatú daganatai az újonnan felfedezett esetszámokat tekintve a 19., mortalitásban pedig a 12. helyen álló malignus betegségnek bizonyultak, 308 102, illetve 251 329 esetszámmal (1). 2002 óta, tehát szűk két évtized alatt, mind

az új esetszám, mind a halálozás mintegy másfélszeresére nőtt, mely némiképp meghaladja a globális népességgyarapodást (2). A mortalitás-incidencia arány (MIR) jól mutatja egy daganattípus várható kimenetelét: a GLOBOCAN 2020-ra kalkulált 0,82-os értéke alapján az egyik legrosszabb túlélésű malignitásról van szó, melynek terápiájában sajnos lényegi előrelépés évtizedek óta nem történt.

A központi idegrendszer (KIR) rosszindulatú daganataiban mind az incidenciát, mind a mortalitást tekintve némi férfitúlsúly tapasztalható (1. táblázat). A GLOBOCAN 100 ezer főre vonatkozó, 2013-as standard európai populációra vetített becslései szerint európai összevetésben Magyarország az

1. TÁBLÁZAT. A GLOBOCAN központi idegrendszeri rosszindulatú daganatokra becsült, 100 ezer főre vonatkozó standardizált incidenciája és mortalitása 2020-ban, európai országok szerinti bontásban

		Incidencia (új eset/100 ezer lakos/év)		Mortalitás (haláloset/100 ezer lakos/év)		MIR	
		Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő
Közép- és Kelet-Európa	Fehéroroszország	6,7	6,0	5,7	5,2	85,1%	86,7%
	Bulgária	12,8	8,7	12,5	7,9	97,7%	90,8%
	Csehország	10,3	6,8	7,8	5,1	75,7%	75,0%
	Magyarország	9,3	6,4	8,0	5,5	86,0%	85,9%
	Lengyelország	14,6	9,7	12,1	7,5	82,9%	77,3%
	Moldova	9,6	7,1	8,2	5,9	85,4%	83,1%
	Románia	11,0	7,9	10,1	7,1	91,8%	89,9%
	Oroszország	9,3	7,0	7,8	5,6	83,9%	80,0%
	Szlovákia	13,3	9,1	9,3	7,5	69,9%	82,4%
	Ukrajna	6,3	4,8	5,5	3,9	87,3%	81,3%
Észak-Európa	Dánia	10,5	7,5	10,2	7,4	97,1%	98,7%
	Észtország	11,1	7,7	9,9	6,7	89,2%	87,0%
	Finnország	9,1	6,6	8,1	4,4	89,0%	66,7%
	Izland	12,7	9,5	9,4	8,9	74,0%	93,7%
	Írország	11,7	9,6	10,2	8,7	87,2%	90,6%
	Lettország	13,0	10,5	9,6	6,3	73,8%	60,0%
	Litvánia	16,4	10,7	10,8	7,9	65,9%	73,8%
	Norvégia	11,0	7,0	8,9	5,1	80,9%	72,9%
	Svédország	9,8	6,9	8,8	6,2	89,8%	89,9%
	Egyesült Királyság	11,2	7,5	8,9	5,7	79,5%	76,0%

utolsó harmadban található: 40 ország közül a férfiak incidenciája a 35., mortalitása a 32., míg nőknél a 33., illetve a 26. pozíciót foglaljuk el (3, 4). A MIR-értékeket tekintve hazánk férfiaknál a 14., nőknél a 12. legmagasabb értéket birtokolja Európában. Érdeemes megjegyezni, hogy az élbolyban felülreprezentáltak a balkáni államok (volt jugoszláv tagországok, illetve Görögország), és az északi posztoszocialista államok (Litvánia, Lettország, Lengyelország és Szlovákia). A GLOBOCAN 2020-as becslései alapján Magyarországon a teljes új esetszám 765, a halálozás 661 főnek adódott (5). Megjegyezzük, hogy mivel a GLOBOCAN egy egységben tárgyalta a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója

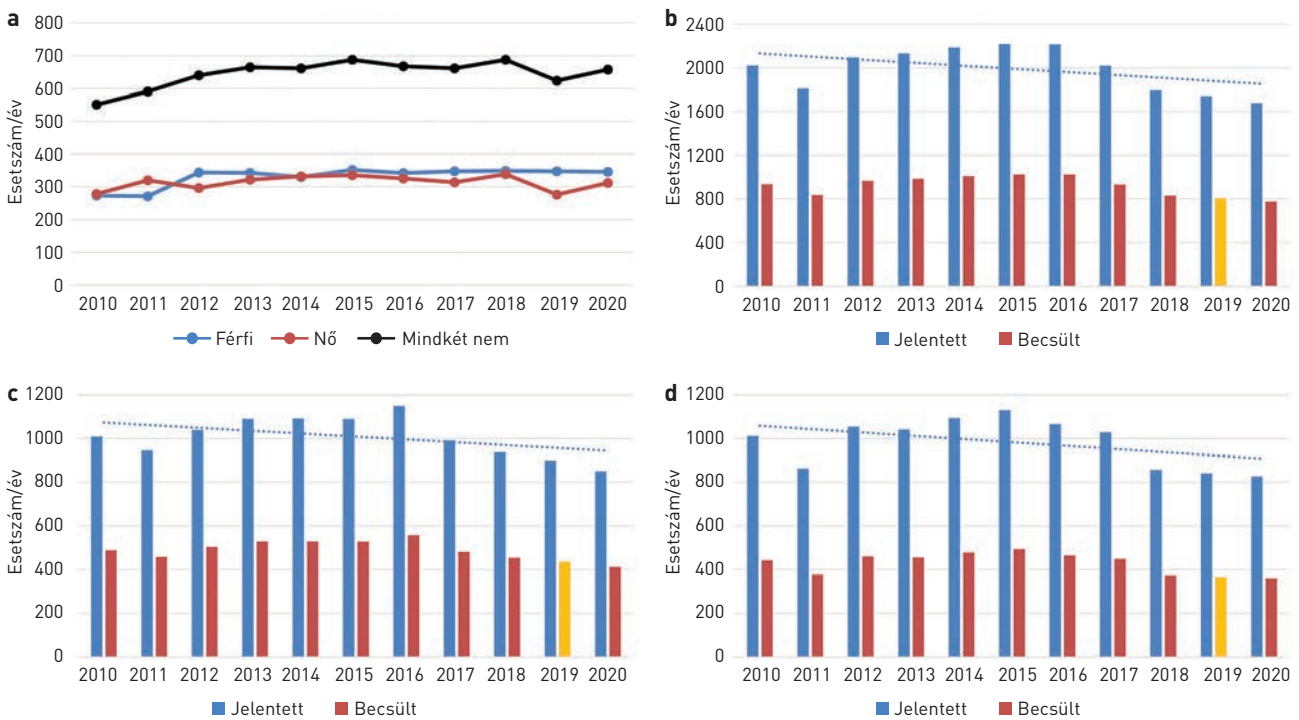
alapján a C70-re, C71-re és C72-re kódolt betegcsoportot (C70 – az agyburkok rosszindulatú daganata; C71 – az agy rosszindulatú daganata; C72 – a gerincvelő, az agyidegek és a központi idegrendszer egyéb részeinek rosszindulatú daganata), a hazai forrásokból származó adatokkal való összevetésnél is eszerint jártunk el (6).

A rosszindulatú daganatok hazai epidemiológiai helyzetét populációs alapú jelentések segítségével a Nemzeti Rákregiszter (NRR) méri fel és összesíti (7). Az adatgyűjtést a 49/2018. (XII. 28.) EMMI-rendelet (betegségregiszter-rendelet) szabályozza, mely szerint minden egészségügyi szolgáltató számára kötelező az adatjelentés, akinek tevékeny-

1. TÁBLÁZAT (folytatás). A GLOBOCAN központi idegrendszeri rosszindulatú daganatokra becsült, 100 ezer főre vonatkozó standardizált incidenciája és mortalitása 2020-ban, európai országok szerinti bontásban

		Incidencia		Mortalitás		MIR	
		(új eset/100 ezer lakos/év)		(halálozeset/100 ezer lakos/év)			
		Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő
Dél-Európa	Albánia	11,9	5,5	9,9	4,6	83,2%	83,6%
	Bosznia-Hercegovina	16,7	12,2	14,2	10,4	85,0%	85,2%
	Horvátország	13,3	9,0	11,3	7,6	85,0%	84,4%
	Ciprus	11,1	8,2	9,7	6,0	87,4%	73,2%
	Görögország	13,5	10,4	10,5	7,8	77,8%	75,0%
	Olaszország	10,0	7,1	8,1	5,3	81,0%	74,6%
	Málta	9,8	7,2	7,2	3,6	73,5%	50,0%
	Montenegró	9,9	6,8	8,1	5,3	81,8%	77,9%
	Észak-Macedónia	23,6	10,0	19,5	8,9	82,6%	89,0%
	Portugália	13,3	7,3	10,9	6,2	82,0%	84,9%
	Szerbia	13,8	10,2	11,7	8,4	84,8%	82,4%
	Szlovénia	12,8	8,2	11,3	6,6	88,3%	80,5%
	Spanyolország	10,5	8,1	8,2	5,6	78,1%	69,1%
Nyugat-Európa	Ausztria	9,0	6,6	8,1	5,6	90,0%	84,8%
	Belgium	10,7	5,4	7,0	4,9	65,4%	90,7%
	Franciaország	12,7	8,7	9,1	5,5	71,7%	63,2%
	Németország	9,8	7,5	8,8	5,8	89,8%	77,3%
	Luxemburg	10,0	5,4	6,8	4,8	68,0%	88,9%
	Hollandia	9,6	6,4	7,5	4,5	78,1%	70,3%
	Svájc	10,0	6,4	8,7	5,0	87,0%	78,1%

Referencia: 2013-as európai standard populáció (4); forrás: Dyba és munkatársai (3) (MIR: mortalitás-incidencia arány)



1. ÁBRA. A központi idegrendszer rosszindulatú daganatainak magyarországi mortalitása és incidenciája a 2010 és 2020 közötti időszakban. a) Az összesített éves halálozási esetszámok éves bontásban (forrás: KSH). b) A jelentett és a becsült új esetszámok mindkét nemre. c) A jelentett és a becsült új esetszámok, férfiak. d) A jelentett és a becsült új esetszámok, nők. Sárgával jelöltük a 2019-es évre vonatkozó tisztított, tehát valódi esetszámokat, melyek alapján a többi év incidenciáját becsültük. Az incidenciatrendeket a jelentett esetszámra vetítettük – szaggatott vonal (forrás: Nemzeti Rákregiszter). A jelentett és a valódi esetszám közötti eltérés a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának helytelen használatára vezethető vissza. A leggyakoribb hibák a primer-metasztázis, a rosszindulatú-jóindulatú és a daganatos-nem daganatos állapotok tévesztése

ségi körében a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója (BNO-10) szerinti C00–C97, D00–D09, D30.3, D33 tételeinek bármelyike esetén a diagnózist felállítják, kezelését végzik, továbbá szövettani vizsgálatot, boncolást végeznek. A gyakorlatban a jelentő intézményben működő informatikai rendszerből leválogatják az oda bekódolt adatokat, és az elektronikus jelentéseket az NRR számára egy webalapú programon keresztül (www.nrr.hu) továbbítják (8, 9). Az alkalmazást tűzfal védi, a felhasználók és az adminisztrátorok belépése jelszóval védett – ezen intézkedések hivatottak biztosítani a személyes adatok védelmét. A lejelentett adatokból a Rákregiszter az új esetszámokból éves statisztikát állít össze, melyet különböző bontásban tesz közzé statisztikai felületén (7).

A halálozási statisztikát a halottvizsgálati bizonyítványok feldolgozása alapján a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) állítja össze (10, 11). A GLOBOCAN a tárgyév mortalitási statisztikáit a KSH előző években az EUROSTAT-nak jelentett valódi esetszámaihoz viszonyítva becsüli meg (1, 3). A populációalapú megközelítés és a GLOBOCAN becslési modellek között természetesen némi diszkrépancia adódik (12). Mindazonáltal a KSH mortalitási adatbázisában közölt központi idegrendszeri rosszindulatú daganatos esetszámok nagyon

közel esnek a GLOBOCAN 2020-as becsléseihez, a 2010 és 2020 közötti időszakban az éves halálozási esetszám az 550 és 690 közötti tartományban mozgott, a szóban forgó 2020-as évben például 658 volt, szemben a becsült 661 esettel (1.a ábra).

Azonban a kórházak által jelentett C70-71-72-es BNO-kóddal ellátott új esetszám ugyanebben az időszakban az 1800 és 2200 közötti tartományban volt megtalálható, kivétel a 2020-as év, amikor 1677 esetet regisztráltak (1.b ábra). Ez utóbbi még úgy is legalább kétszerese a GLOBOCAN becsült esetszámának, hogy a 2020-as év a Covid-világjárvány időszakába esett, ami világszerte hátrányosan érintette a populációalapú daganatos adatgyűjtést, ez pedig a jelentett esetszámok drasztikus csökkenésében nyilvánult meg (13, 14). Az ellentmondást tovább erősíti, hogy a jelzett időszakban a KSH halálozási és a Rákregiszter incidenciá-esetszámaiból kalkulált MIR a 0,27–0,4 közötti tartományban mozgott, ami a 2020-ra globálisan becsült 0,82-ot tekintve irreálisan kedvezőnek bizonyult, és a klinikusok személyes tapasztalataival sem áll összhangban.

A helyzet tisztázása végett a Rákregiszter átfogó kampányt indított a 2019-ben jelentett esetek validálására. Ennek során az eredetileg jelentett 1741 esetet egyenként vizsgáltuk

meg, a C70–72-es BNO-tartományba eső diagnózist akkor fogadtuk el, ha

1. az esethez patológiai vizsgálatból származó, KIR-specifikus malignus szövettant tartalmazó jelentés tartozott, vagy

2. egyéb primer daganat a betegnél nem volt jelen és onkológiai kezelésben részesült, vagy

3. a KSH 2019–2021 évekre vonatkozó halálozási adatbázisában a beteg TAJ-száma szerepelt, és a haláloki besorolás halálökként a C70–72-es BNO-tartományt jelölte meg (8).

Azokat az eseteket, ahol egyik feltétel sem állt fenn, az esetet jelentő kórházaknak ellenőrzés céljából visszajelentettük: erősítsék vagy cáfolják meg, hogy valódi, primer, központi idegrendszeri daganatról volt-e szó.

Összességében az 1741 eset 46,1 százaléka, 803 bizonyult valódi primer KIR-malignitásnak, ebből 436 férfi és 367 nő beteg volt (*1.b-d ábrák*). A 2019-es jelentett és valós esetszám arányát vetítettük a többi évre, amiből megállapítottuk, hogy hasonló jelentési hatékonyság esetén a 2010–2020 közötti időszakban a valódi új esetszám a 750 és 1000 közötti tartományra becsülhető, enyhe férfiúi többséggel. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy a GLOBOCAN az éves halálozást viszonylag pontosan megbecsülte, azonban az új eseteknél kismértékben a valódinál kevesebbet számoltak, vagyis a GLOBOCAN MIR-értékéhez képest a valódi kissé kedvezőbben alakult (2019-re 0,77). Mint fentebb is megjegyeztük, a GLOBOCAN Magyarországra vonatkozó módszertana felhasználja a KSH adatbázisát, azt ugyanis az EUROSTAT felületén közzéteszik. A trendeket megfigyelve a halálozásnál a vizsgált évtizedben nem tapasztaltunk változást, és a jelentett esetszám csökkenése sem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,151$, Spearman-korreláció). A 2019-re vonatkozó statisztikát tekintve Magyarországon a KIR-malignitások a 23. legmagasabb incidenciájú daganatnak bizonyultak (ESP2013-ra standardizálva 100 főre a teljes populációban 8,1, férfiaknál 10,2, nőknél 6,6 eset jut), míg a haláloki statisztika szerint a 13. helyet foglalták el (a teljes populációban 6,3, férfiaknál 8,4 és nőknél 4,8 eset/100 ezer fő).

A 2019-BEN DIAGNOSZTIZÁLT KIR-MALIGNITÁSOK RÉSZLETES KARAKTERISZTIKÁJA

Sajnálatos tény, hogy a Rákregiszternek 2019-ben eredetileg jelentett 1741 esetből 938-nál nem nyert megerősítést a jelentett BNO-kód. A leggyakoribb kódolási hibák között a primer-metasztázis, a rosszindulatú-jóindulatú és a daganatos-nem daganatos állapotok (például trauma, agyvérzés, iszkémia) tévesztése állt. Időnként a lokalizáció kódolása is problémásnak bizonyult, például az agyhártya (C70) helyett is sokszor az agy (C71) szerepelt, de ezek az esetek hibaként statisztikánkban csak akkor jelentek meg, ha ugyanannál a betegnél több KIR-lokalizációról is érkezett jelentés. „Az agy és a központi idegrendszer bizonytalan és ismeretlen viselkedésű daganatai” betegcsoportot (D43-as BNO-kódok) nagyvonalúan a rosszindulatú daganatok között kezeltük, ez

hibaként összesítésünkben nem jelentkezett. Mindazonáltal ezek csak néhány esetet tettek ki, 5 alatti elemszámmal.

Korábbi közleményeinkhez hasonlóan a jelen példa is alátámasztja, hogy a megbízható adatközléshez elengedhetetlen lenne a kódolást végző orvosok és adminisztrátorok felkészültsége (9, 15). A Rákregiszter részéről már több fórumon is jeleztük, hogy az egészségügyi kódtárak oktatása fájóan hiányzik mind a hazai graduális, mind a posztgraduális képzésből, holott ez nélkülözhetetlen volna az adatminőség javulása szempontjából. Emellett, a nyugat-európai gyakorlathoz hasonlóan, a kórházak minőségi kontroll céljából foglalkoztathatnának kódolási szakértőket, de sajnálatosan ilyen szakmai réteg szervezetten jelenleg nincs is Magyarországon. Megjegyezzük, hogy egy eset kapcsán használt kódok az orvosi dokumentáció részét képezik, amiért – akárki is végezte a tényleges adminisztrációt – az orvos tartozik szakmai és büntetőjogi felelősséggel, melyet aláírásával és pecsétjével vállalt. Ugyan a központi idegrendszer primer malignitásainak jelentése megítélésünk szerint a legproblematicusabb, azonban le kellett vonnunk a következtetést, miszerint a következő években a kórházak aktív részvételével minden korábbinál átfogóbb adattisztításra lesz szükség, így minél gyengébb színvonalon teljesít egy intézmény, annál több dolga lesz a validációval.

Elemelve a tisztított 2019-es adatbázist, megállapíthatjuk, hogy a 803 eset medián életkora 64 év volt (*2. táblázat*). Részletes korcsoportos bontásban feltűnhet, hogy mind a betegcsoporton belül, mind 100 ezer főre vonatkoztatva gyermekkorban az 5–9 éves korosztályban megfigyeltünk egy kisebb felfutást, majd az esetszám a 30-as évek közepétől-végétől kezdve fokozatosan emelkedett, és a csúcstól 65–69 év között érte el. A betegek mintegy fele 60 és 79 év közé esett. A kapott életkori megoszlás nagymértékben hasonlít a nemzetközi adatokhoz, miszerint a KIR rosszindulatú daganatainak előfordulásában az egyik kiugrást a 0–14 éves korosztály jelenti, míg a másik, nagyobb felfutás 65 év felett látható (16). Az összes eset döntő többségében, 92 százalékban a daganat az agyra lokalizálódott, 34 esetben az agyhártya, míg 30 esetben a központi idegrendszer egyéb része volt érintett. Az esetek több mint felében a szövettani típus glioblasztómának bizonyult, gyakoriságban ezt követték az I–III-as grádusú asztrocitómák, mintegy 107 esettel (13,2%). A viszonylag gyakoribb tumorok között a többi gliómacsoport, azependimóma, a medulloblasztóma és a meningeóma volt megtalálható, emellett ritkább daganattípusok is előfordultak, összesítve az esetek ötödében. A betegek 20 százalékában vagy nem állt rendelkezésre szövettan, vagy az nem volt elég specifikus. Mindazonáltal, a jelentett szövettani entitás az esetek 7,5 százalékában a klinikai jelentésből származott.

A daganattípus rossz prognózisát mutatja a medián túlélés, mely a vizsgált betegcsoport esetén 337 nap volt, illetve hogy a betegek kétharmada a diagnózistól számított két éven belül elhunyt. A daganattípus sajátossága, hogy az esetek 27,5 százalékában szövettani vizsgálatról jelentés egyáltalán nem történt, ennek oka a rossz általános állapotban, illetve

2. TÁBLÁZAT. A 2019-ben Magyarországon diagnosztizált központi idegrendszeri rosszindulatú daganatos betegek karakterisztikája

Összes beteg	803
Nem	
Férfi	436 (54,3%)
Nő	367 (45,7%)
Kor (év) (medián, minimum; maximum)	64 (0; 96)
Korcsoport, év (100 ezer főre jutó nyers esetszám)	
0–4	13 (2,78)
5–9	20 (4,37)
10–14	13 (2,62)
15–19	6 (1,23)
20–24	10 (1,81)
25–29	11 (1,75)
30–34	20 (3,25)
35–39	26 (3,9)
40–44	37 (4,37)
45–49	45 (6,12)
50–54	53 (8,15)
55–59	72 (12,49)
60–64	96 (14,26)
65–69	115 (18,24)
70–74	95 (19,84)
75–79	93 (25,08)
80–84	50 (21,05)
85+	28 (14,11)
Lokalizáció	
Agyhártya (C70)	34 (4,2%)
Agy (C71)	739 (92%)
Gerincvelő, agyidegek, központi idegrendszer egyéb (C72)	30 (3,7%)
Szövettani típus	
Glioblasztóma	421 (52,4%)
Asztrocitóma	107 (13,2%)
Oligodendroglióma	24 (3,0%)
Egyéb glióma	13 (1,6%)
Ependimóma	14 (1,7%)
Medulloblasztóma	18 (2,2)
Meningeóma	22 (2,7%)
Egyéb	19 (2,4%)
Ismeretlen/nem specifikált	165 (20,5%)
Utánkövetés (nap) (medián, minimum; maximum)	337 (0; 1396)
Túlélési státusz	
Él	225 (28%)
Elhunyt	578 (72%)
A jelentés típusa	
Klinikai	221 (27,5%)
Szövettani	582 (72,5%)

A korcsoportos eloszlásnál és a 100 ezer főre jutó esetszámnál a KSH 2019-re vonatkozó évközepepi továbbvezetett népességét vettük alapul [11]

a daganat lokalizációjában keresendő, vagyis a mintavétel vagy műtét klinikailag nem volt lehetséges. Ugyan a jelen közlemény erre bővebben nem tér ki, de tapasztalatunk szerint a szövettannal nem rendelkező betegek túlélése még kedvezőtlenebb volt, mely tény összecseng a fenti gondolatmenettel. A szövettanilag-sejttenilag tisztázatlan eseteknél indokolt lenne a kórboncolás és kiegészítő boncszövettani vizsgálat végzése, azonban sok európai országhoz hasonlóan hazánk is engedett a trendnek, mely szerint évről évre egyre kevesebb autopsziás beavatkozásra kerül sor [17]. Így bár egy-egy esetben szakmailag egyáltalán nem indokolt a mellőzés, de a döntést a hozzátartozói kérések felülírhatják.

A KÖZPONTI IDEGRENSZER ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK ETIOLÓGIÁJA

Az agy és a központi idegrendszer rosszindulatú daganatainak pontos oka jelenlegi tudásunk szerint ismeretlen, az esetek döntő többsége sporadikus [18]. Számos genetikai és környezeti tényező esetében felmerült kóroki szerep, de egyértelmű ok-okozati összefüggések a ritka örökletes tumorszindrómák kivételével nem ismertek.

Hasonlóan a többi szolid tumorhoz, az agytumorerő esetében is genetikai eltérések következménye a daganatok kialakulása és progressziója. Ezek egy része szerzett, míg kisebb hányaduk már születéskor is jelen van, és örökletes szindrómák képében manifesztálódik. Ez utóbbi az összes agytumor 7–10%-át teszi ki. A gyermekkorban kialakult agytumorerő esetében valamivel gyakoribb ez az arány, egyes tumorfeleségek esetében akár az 50%-ot is elérheti (pl. koroid plexus karcinóma Li–Fraumeni-szindrómában). Ezekre a szindrómákra jellemző az autoszomális domináns öröklődésment, és az, hogy a daganatképződés első lépéséért, az iniciációért felelős genetikai eltéréseket klinikai genetikai vizsgálatok segítségével, vérből is ki lehet mutatni. Ugyanakkor a klinikai manifesztációk heterogenitása és az eltérő penetrancia miatt klinikai felismerésük nehéz.

Minisztériumi irányelv alapján azokban a családokban, ahol örökletes daganatszindróma felmerül, genetikai vizsgálat javasolt, melynek eredményét klinikai genetikus által vezetett tanácsadás keretein belül ismertetik [19]. Az azonosított patogenetikai ok a diagnózis megerősítésén kívül a tünetmentes hordozók beazonosításában is segíthet, a klinikai és laborvizsgálat, valamint képalkotó segítségével (évenkénti PET/CT-vel, vagy teljestest-MRI-vel) történő rendszeres nyomon követés hozzájárul a daganatok korai felismeréséhez és az adekvát kezeléséhez [20]. Például Li–Fraumeni-szindróma esetén az úgynevezett „Toronto-protokoll” alkalmazása a születéstől 18 éves korig az összes potenciálisan érintett szervrendszer időszakos klinikai-laboratóriumi-képalkotói tesztelését teszi szükségessé, melybe az agy évenkénti MRI-vizsgálata is beletartozik [21]. A korai felismerés és beavatkozás szignifikánsan javította a betegek életkilátásait, csökkentette a halálozás kockázatát [22, 23]. A genetikai tanácsadás kerüli a felesleges pánikkeltést, azonban ezeknek a szűrővizsgálatoknak

a jelentősége megkérdőjelezhetetlen azokban a tünetmentes hordozókban, akiknél a csírasejtes mutáció miatt a daganatok nagyobb kockázatával kell számolni.

ÖRÖKLETES KÓRKÉPEK, AMELYEKBE KÖZPONTI IDEGRENSZERI ÉRINTETTSÉG IS JELEN VAN

A Li–Fraumeni-szindróma csírasejtes *TP53*-mutációhoz társult kórkép, az agytumrok közül elsősorban glióma fordul elő. Ugyan a *TP53* károsodása szomatikusan rendkívül gyakori, a Li–Fraumeni kórkép ritka, prevalenciája egy friss hazai felmérés alapján 0,32:1 millió [24]. A klinikai manifesztációk igen heterogének, de a gyermekkorban kialakuló agytumor mellett leukémia, a lágyrésztumrok és a mellékvesekéreg-rák a legspecifikusabb daganatok. Felnőttkorban lágyrésztumrok, emlőrák és számos egyéb daganat is kialakulhat.

Az 1-es típusú neurofibromatózisban (NF1) optikus glióma alakul ki, az összes optikus glióma mintegy fele NF1-hez társul. Kiemelt jelentőségét az adja, hogy ez a szindróma viszonylag gyakori (1:3000), és felismerése a specifikus bőrjelenségek miatt könnyebb. A fő klinikai manifesztációk között megemlíthetők a bőr neurofibromái, a „café au lait” foltok, az íriszben két vagy több hamartóma (ún. Lisch-csomó) és a csontelváltozások. Az optikus glióma nagyon lassan növekvő daganat, amelynek rosszindulatú elfajulása nem ismert. Ha 2 évesnél fiatalabb életkorban alakul ki, rosszabb prognózissal társul, ugyanis lokális terjedése miatt látásvesztéshez, valamint hipotalamuszba történő invázió esetén akár halálhoz is vezethet [25]. Az optikus glióma mellett jól differenciált (low-grade) glióma, bőrneurofibroma, plexiform neurofibroma, malignus perifériás ideghüvely-daganat (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) és rosszul differenciált (high-grade) glióma is kialakulhat. A kórkép a RAS onkogénhez kapcsolódó jelátviteli rendellenességek, az ún. RASopátiák közé tartozik, az *NF1* gén terméke, a neurofibromin érintett, ami a MAPK (mitogén-aktivált proteinkináz) és mTOR (mammalian target of rapamycin) szignálútvonalak gátlója. Amennyiben hiányzik vagy mutáns, a funkcióját nem tudja ellátni, és a sejtproliferációs RAS-jelátviteli út aktiválódik [26].

A 2-es típusú neurofibromatózis egy jóval ritkább kórkép (incidenciája 1:25 000), az idegrendszeri érintő daganatok schwannómák, meningeómák ésependimómák lehetnek. Általában ezek a daganatok is low-grade tumorok, malignus elfajulásuk ritka. Klinikai tünetegyüttes a tumorok által kiváltott nyomási hatásukhoz köthető. Genetikai szempontból jellemző rájuk a mozaikosság, emiatt diagnosztikájuk nehéz, a biztos genetikai diagnózishoz a daganatszövet és a csírvonalas DNS együttes vizsgálata szükséges.

A sclerosis tuberosa 1-es és 2-es típusa szintén a RASopátiák közé tartozó tumorszindrómák, amelyekben előfordulnak idegrendszeri daganatok is. Klinikai megjelenésük heterogén, általában bőrjelenségek (hipomelanotikus makulák, fibrómák, angiofibrómák, limfangiomomatózis) és a különböző szervekben megjelenő hamartomatózus eltérések

jellemzik. Az agyban a hamartomatózus eltérések fokális kortikális diszpláziához és egyéb fejlődési rendellenességek kialakulásához vezetnek. A betegek 70-80%-ánál epilepszia jelentkezik. Fontos kiemelni egy nagyon specifikus eltérést, az ún. szubependimális nodulusokat, ilyen elváltozás a betegek 80-90%-ában kialakul. Ezek 15%-a agresszív szubependimális óriássejtes asztrocitómává fajulhat [27].

Az előzőektől eltérő patomechanizmusú tumorszindróma a von Hippel–Lindau-kórkép, melynek hátterében a *VHL* gén csírasejtes mutációja áll. Bár az idegszövet-eredetű, rosszindulatú központi idegrendszeri daganatok a szindrómában viszonylag ritkák, azonban a kisagyban és gerincvelőben kialakuló hemangioblasztómák a betegek mintegy negyedében megjelennek. A betegség előfordulási gyakorisága 1:36 000. A tumorigenezis mechanizmusának meghatározó eleme a hipoxiaindukábilis faktor (HIF) stabilizálódása és aktiválódása. A betegség klinikai manifesztációi közé tartozik a retinaangiomas, valamint a világossejtes veserák, a veseciszták, a feokromocitoma és a hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai [28].

Említésre érdemes kórkép a Gorlin–Goltz-szindróma (nevoid bazálsejtes karcinóma szindróma), amely több szervrendszert érintő kórkép, és a gyermekkorban megjelenő medulloblasztómák egyik oka. A kórkép fő manifesztációját a bazaliómák és az állcsontokban kialakuló keratociszták adják, amelyek agresszív viselkedésűek is lehetnek. A kórkép oka a *PTCH1* és a *SUFU* (suppressor of fused homolog) gének patogén variánsainak következtében a sonic hedgehog (SHH) jelátviteli útvonal károsodása. Az SHH-útvonal hibája fejlődési rendellenességek és daganatok kialakulásával mutat összefüggést. Az SHH jelátviteli út érintettségét igazolták a sporadikusan kialakuló gyermekkori medulloblasztómákban is, mely szindrómához nem kötött elváltozás. A medulloblasztóma elsősorban a cerebellumból indul ki, és a leggyakoribb gyermekkori központi idegrendszeri malignus daganat. A sporadikus medulloblasztómák 10-20%-ában a *PTCH1* kóros variánsai mutathatók ki, emellett a *Ptch*-knockout egereken a kisagyi tumorok is kialakultak [29].

A medulloblasztómában az SHH útvonal mellett a Wnt szignál érintettsége is bizonyított. Ennek jelentősége az adja, hogy az *APC* (adenomatosis polyposis coli) fontos része a Wnt útvonalnak. Az *APC* gén örökletes eltérései a polipózissal járó vastagbélrák fontos okai. A Turcot-szindróma (kolorektális karcinóma és medulloblasztóma társulása) az *APC* gén érintettségét jelzi [30].

Számos onkogén a daganatprogresszió folyamatában érintett, például az epidermális növekedési faktor receptorának (EGFR) mutációja gyakori a rosszul differenciált tumorokban [31]. Ugyanakkor, a tumorszuppresszor gének, például a *PTEN* (foszfátáz és tenzin homológ) és a *p53* funkcióvesztő mutációja is kapcsolatba hozható a daganatok agresszív biológiai viselkedésével [32]. A genetikai tényezők mellett epigenetikai tényezők is felmerülhetnek. A genom úgyszólván vezetett CpG-szigeteiben bekövetkező hipermetiláció kiemelt

szuppresszor gének csendesítéséhez vezet, például idegi eredetű tumorok esetén leírták az *MGMT* (metilguanin-metiltransferáz), a *RASSF1A* (Ras association domain family member 1) és a *CDH1* (kadherin-1) gének túlzott metilációját [33]. Ugyanakkor a globális hipometiláció is közreműködik a daganatprogresszióban, ugyanis fokozza a genom instabilitását és aktiválja az onkogéneket [31].

KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK

Az ionizáló sugárzás központi idegrendszeri daganatokat kiváltó hatásáról számos tanulmány született. Az agytumorok emelkedett incidenciáját igazolták azokban az esetekben, ahol gyermekkorban akut limfoblasztos leukémia miatt központi idegrendszeri besugárzást kapott a beteg. Típusosan a besugárzást követően 7–9 évvel később alakult ki az agytumor [34]. Neglia és munkatársainak vizsgálatai alapján az akut limfoblasztos leukémia miatt sugárterápiában részesült gyermekeknél a második primer daganatok több mint fele agytumor volt [35].

Ugyan kellő tudományos bizonyíték jelenleg nem áll rendelkezésünkre, azonban a KIR-tumorok etiológiájában több más tényező is felmerült, például az alacsony frekvenciájú elektromágneses sugárzás, a fejsérülések, nitrozovegyületek, a vírusok és egyéb fertőzések szerepe, de egyes oldószereket, peszticideket, gumialapanyagokat és a vinil-kloridot is kapcsolatba hozták a betegség kialakulásának megnövekedett kockázatával [36, 37]. Mindazonáltal ezek tisztázása további vizsgálatot igényel.

Ugyanakkor az utóbbi években számos olyan „védőfaktor” is fény derült, melyek csökkenthetik az agydaganat kialakulási kockázatát [38]. Megfigyelték, hogy a különböző allergiás betegségek gátolják az abnormális sejtnövekedést, így az agytumorok kialakulását – ezt a jelenséget az immunrendszer éber tartásával magyarázzák [39]. Egyes gyógyszerkészítmények hasonlóan kockázatcsökkentőnek bizonyultak, így kontrollpopulációval szemben a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a sztatin típusú anyagok vagy a nemi hormon tartalmú készítmények szedése mellett az agydaganatok csökkent előfordulását találták [38]. Az étrendi tényezőket illetően ellentmondásos eredmények láttak napvilágot, egyes metaanalízisek alapján az agydaganat szempontjából az A- és a C-vitamin, illetve a kávé- és teafogyasztás is védő hatásúnak mutatkozott, de például a D-vitamint illetően nem találtak összefüggést [38, 40, 41]. A kérdéskör jelentőségét az adja, hogy hosszabb távon az incidencia csökkentése a primer prevenciótól, vagyis a kockázati tényezők elkerülésétől várható.

ÖSSZEFOGLALÁS

Bár a központi idegrendszeri daganatok az általános populációban nem túl gyakoriak, azonban a gyermekkori tumorok közül az onkohematológiai kórképeket követően a második helyet foglalják el – ezzel a korcsoport leggyakoribb szolid daganatát adják. A felnőttkorban megjelenő KIR-daganatok heterogén klinikai entitások, az etiológiájuk többnyire ismeretlen. Gyermekkorban főként gliómák, medulloblasztómák, csírasejtes daganatok és kraniofaringeómák alakulnak ki, amelyek közül kiemelt figyelmet érdemelnek a korai gyermekkorban megjelenő medulloblasztómák – ezek felelhetnek a fiatal életkori incidencia csúcsáért. A központi idegrendszeri daganatokra hajlamosító örökletes tényezők felismerése fontos, mert betegség kialakulásáért felelős genetikai okok beazonosításával a tünetmentes hordozók esetében a megfelelő szűrésekkel csökkenthető a halálozási kockázat. A környezeti ártalmak közül az ionizáló sugárzás hatása a fiatal életkorban besugárzásra átesett betegeknél igazolt, de egyéb tényezők ok-okozati összefüggései nem egyértelműen bizonyítottak.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani Szatmári Istvánnak a Rákregiszterhez nyújtott informatikai segítségéért és dr. Wéber Andrásnak a mortalitási adatbázis kezeléséért.

IRODALOM

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of lincidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249, 2021
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108, 2005
3. Dyba T, Randi G, Bray F, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer* 157:308–347, 2021
4. Pace M, Lanzieri G, Glickman M, et al. Revision of the European standard population – Report of Eurostat’s task force, Eurostat, 2013
5. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Cancer Today, International Agency for Research on Cancer, 2021
6. WHO: A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása, 10. revízió. Népjóléti Minisztérium, 1995
7. <http://stat.nrc.hu/>, Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ, 2023
8. Wéber A, Szatmári I, Dobozi M, et al. A Központi Statisztikai Hivatal halálozási adatainak összevetése a Nemzeti Rákregiszter adatbázisával. Egy adat-összekapcsolás tanulságai. *Orv Hetil* 163:1481–1489, 2022
9. Wéber A, Mery L, Nagy P, et al. Evaluation of data quality at the Hungarian National Cancer Registry, 2000–2019. *Cancer Epidemiol* 82:102306, 2023
10. Kenessey I, Nagy P, Polgár Cs. A rosszindulatú daganatok hazai epidemiológiai helyzete a XXI. század második évtizedében. *Magy Onkol* 66:175–184, 2022
11. <https://www.ksh.hu/>, Központi Statisztikai Hivatal, 2023
12. Parrag P, Wéber A, Liskay G, et al. A melanóma hazai morbiditási és mortalitási helyzete a XXI. század első két évtizedében. *Magy Onkol* 66:94–99, 2022
13. Soerjomataram I, Bardot A, Aitken J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on population-based cancer registry. *Int J Cancer* 150:273–278, 2022
14. Lawler M, Davies L, Oberst S, et al. European Groundshot-addressing Europe’s cancer research challenges: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 24:e11–e56, 2023
15. Kenessey I, Wéber A, Szilágyi I, et al. Az orvosi kódtárak gyakorlati alkalmazása az onkológiában – szakmai útmutató a Nemzeti Rákregiszter tapasztalatai alapján. *Magy Onkol* 66:4–10, 2022

16. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71:381–406, 2021
17. WHO's European Health Information Gateway. WHO, 2023
18. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 347:78–81, 2015
19. EMMI. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a genetikai tanácsadásról. *Egészségügyi Közlöny LXX:3014*, 2020
20. Clarke JE, Magoon S, Forghani I, et al. Radiologic screening and surveillance in hereditary cancers. *Eur J Radiol Open* 9:100422, 2022
21. Villani A, Shore A, Wasserman JD, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 17:1295–1305, 2016
22. Cooper-Jones B, Verstraten K. A game-changer for hereditary cancer patients. *CMAJ* 189:E843–E844, 2017
23. Kumamoto T, Yamazaki F, Nakano Y, et al. Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1. *Int J Clin Oncol* 26:2161–2178, 2021
24. Butz H, Bozsik A, Grolmusz V, et al. Challenging interpretation of germline TP53 variants based on the experience of a national comprehensive cancer centre. *Sci Rep* 13:14259, 2023
25. Walker DA, Aquilina K, Spoudeas H, et al. A new era for optic pathway glioma: A developmental brain tumor with life-long health consequences. *Front Pediatr* 11:1038937, 2023
26. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 15:290–301, 2015
27. Raju GP, Urion DK, Sahin M. Neonatal subependymal giant cell astrocytoma: new case and review of literature. *Pediatr Neurol* 36:128–131, 2007
28. Gergics P, Patocs A, Toth M, et al. Germline VHL gene mutations in Hungarian families with von Hippel-Lindau disease and patients with apparently sporadic unilateral pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 161:495–502, 2009
29. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol* 32:4155–4161, 2014
30. Watkins D, Rouleau GA. Genetics, prognosis and therapy of central nervous system tumors. *Cancer Detect Prev* 18:139–144, 1994
31. Rasheed S, Rehman K, Akash MSH. An insight into the risk factors of brain tumors and their therapeutic interventions. *Biomed Pharmacother* 143:112119, 2021
32. Kheirollahi M, Dashti S, Khalaj Z, et al. Brain tumors: Special characters for research and banking. *Adv Biomed Res* 4:4, 2015
33. Kim KR, Kim E, Son EI. Aberrant CpG islands hypermethylation profiles in malignant gliomas. *Brain Tumor Res Treat* 2:29–35, 2014
34. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 472:323–342, 2009
35. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325:1330–1336, 1991
36. Connelly JM, Malkin MG. Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7:208–214, 2007
37. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris)* 175:664–678, 2019
38. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol* 21:1357–1375, 2019
39. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, et al. Approaching a scientific consensus on the association between allergies and glioma risk: a report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25:282–290, 2016
40. Pranata R, Feraldo A, Lim MA, et al. Coffee and tea consumption and the risk of glioma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* 127:78–86, 2022
41. Zhang W, Jiang J, Li X, et al. Dietary factors and risk of glioma in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Nutr* 9:834258, 2022