

Krónikus légzőszervi betegségek és a tüdőrák kockázata

*Dr. Szász Zoltán, Dr. Szász Angéla, Dr. Szalai Zsuzsanna
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Pulmonológia Osztály, Győr*

Összefoglalás

A gyulladás és a carcinogenesis közötti összefüggés nem számít újnak. Virchow már 1863-ban felvette azt a hipotézist, miszerint a daganatképződés helye gyakran az idült gyulladásos folyamat. Ma már egyértelműen elfogadott ez az ok-okozati összefüggés, mely alól nem képeznek kivételt a krónikus gyulladásos tüdőbetegségek sem. Az elmúlt évtizedek epidemiológiai vizsgálatai igazolták, hogy a COPD a dohányzás után a tüdőrák kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője, és ez a kockázat a dohányzástól függetlenül fennáll. Az utóbbi évek megfigyelései meglepő módon azt is megerősítették, hogy nemcsak a dohányzással összefüggő krónikus obstruktív tüdőbetegség, hanem az asthma bronchiale is fokozott tüdőrák-kockázatot jelent. A túlzott gyulladásra jellemző átfedő molekuláris útvonalak és a közös genetikai jellemzők részben tisztázottak. A betegségek közötti összefüggés ismeretében nemcsak a megelőzés, hanem a daganatszűrés hatékonysága is fokozható a kockázati csoport pontosabb kijelölésével. A gyulladás kulcsszerepének pontos tisztázása utat nyithat újabb terápiás megközelítések (pl. a daganat célzott kemoprevenciója) felé a krónikus légzőszervi megbetegedésekben.

Kulcsszavak: krónikus obstruktív tüdőbetegség, asthma bronchiale, tüdőrák, idült gyulladás, daganat kemoprofilaxis

A tüdőrák az egyik leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat, egyben a rákos halálozás legfőbb oka. Gyakoriságát tekintve világviszonylatban a férfiaknál első helyen áll, a nőknél – az emlődaganat után – a második helyen. További elszomorító adat, hogy a tüdőrák miatti halálozást tekintve Európában az utóbbi években Magyarország állt az élen. Amerikai adatok szerint a tüdődaganatok 85-90%-a az aktív dohányzással, 3-5%-a a passzív dohányzással, a fennmaradó 8-12%-uk pedig egyéb károsító környezeti tényezőkkel (pl. radon gáz, azbeszt, nehézfémek) és különböző genetikai mutációkkal hozhatók összefüggésbe.

A jelentős sebésztechnikai és komplex onkológiai ellátás ellenére a betegcsoport prognózisa rendkívül rossz, ezért komoly szerepe van a megelőzésnek. Mivel a tüdőrákos esetek túlnyomó része a dohányzáshoz kapcsolódó carcinogenesis következménye, a beteg-

ség kialakulása megelőzhető lenne a dohányzás elhagyásával, valamint a kockázati csoport rendszeres ellenőrzésével. Ezért a betegség incidenciájának és mortalitási mutatóinak javításában fontos szerepe van a primer és szekunder prevenciónak. Tüdőrák esetében a fő kockázati csoportot az 50 évesnél idősebb, legalább 20 csomagévnyi dohányosok képezik. Azonban a dohányzáson kívül bizonyos krónikus légzőszervi betegségek – krónikus obstruktív bronchitis, emphysema, tuberculosis, azbesztózis, szilikózis és meglepő módon az asthma bronchiale is – növelik a tüdőrák előfordulási kockázatát.

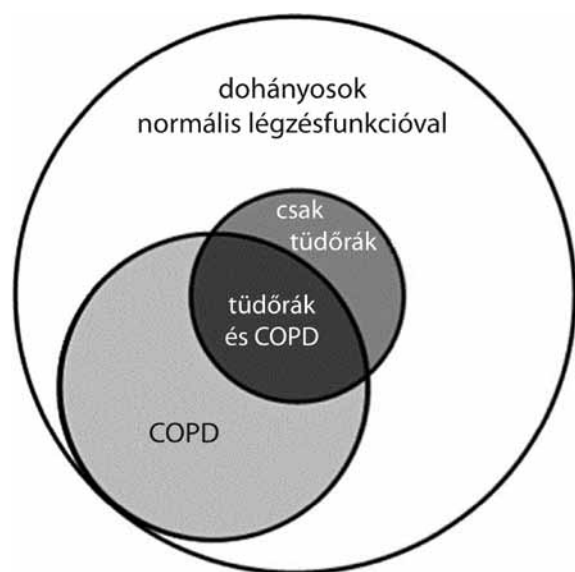
Egyre több kutatási eredmény bizonyítja a COPD, mint krónikus légúti gyulladásos kórkép független kóroki szerepét a tüdőrák kialakulásában. Sokáig az volt az uralkodó nézet, hogy a COPD-s betegek körében észlelt nagyobb arányú tüdőrák előfordulás a közös etiológiai tényezővel, a dohányzással magyarázható,

azonban több bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a COPD a dohányzástól függetlenül is emeli a tüdőrák kockázatát. A COPD az esetek 65-70%-ában megelőzi a tüdődaganat kialakulását, mintegy 4-6-szorosára emelve a tüdőrák kockázatát a dohányzó, de normális légzésfunkciós értékekkel bíró populációhoz képest^{1,2}.

Tüdőrákos betegeknél vizsgálták a dohányzás és a COPD együttes előfordulásának valószínűségét, és megállapították, hogy tüdőrákos betegek között magasabb a COPD prevalenciája. Irodalmi adatok alapján ez az arány 40–70%-ra tehető. Ez a magasabb arány azonban kimutatható volt azoknál is, akik soha nem dohányoztak. Tehát a daganat kockázata a nem dohányzással összefüggő COPD-s egyéneknél is emelkedett (1. ábra).

Sokszor előfordul, hogy a kivizsgálás tüdődaganat alapos gyanúja miatt kezdődik. Ilyen esetekben a COPD gyakran aluldiagnosztizált, mivel a panaszokat, a köhögést, a nehézlégzést, az ismétlődő pneumoniákat és a bronchitises eseményeket a tüdőrákkal hozzák összefüggésbe, holt ilyenkor a COPD irányába történő kivizsgálás és a megfelelő kezelés nagymértékben javíthatná a tüdőrák ellátását, a betegek életminőségét. Gondoljunk csak a funkcionálisan inoperábilis, de onkológiailag rezekábilis tüdődaganatokra.

A COPD és a tüdőrák közötti összefüggés elsősorban a krónikus gyulladásos légúti folyamatban keresendő, mely önmagában is elegendő a hörgőnyálkahártya destruktív átalakulására,

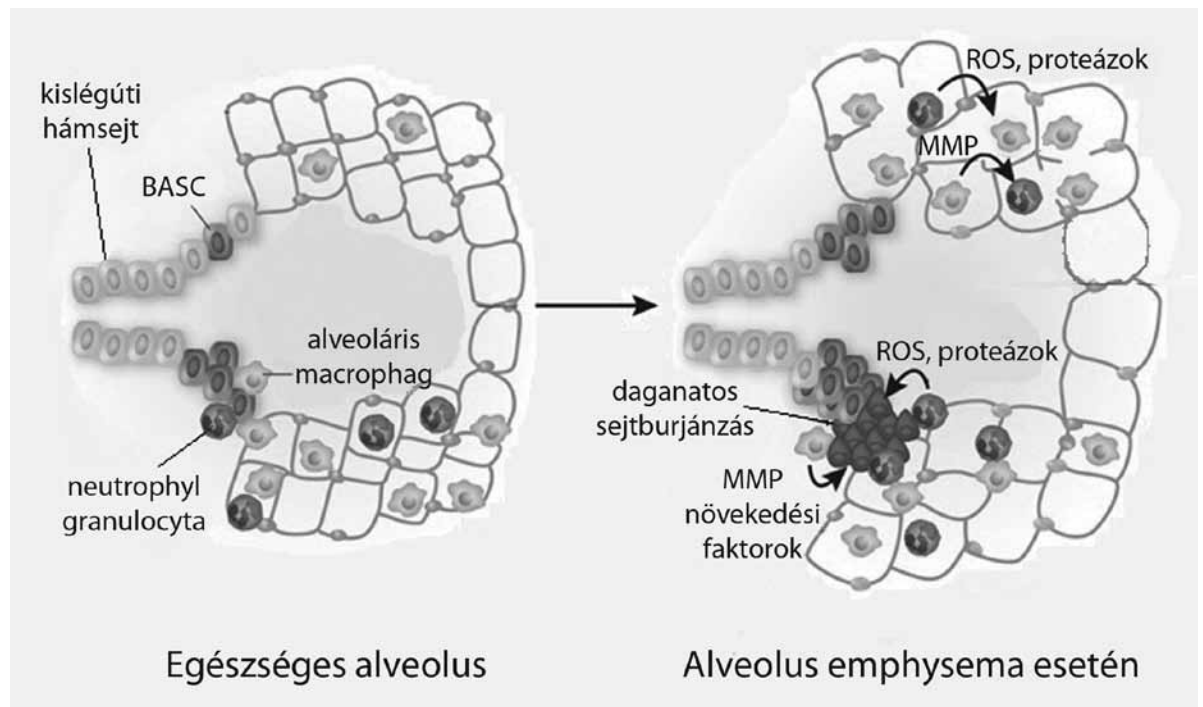


1. ábra: A COPD és a tüdőrák közötti átfedés dohányosok esetében. Epidemiológiai vizsgálatok alapján a dohányzó tüdődaganatos betegek nagy részénél légúti obstructio is kimutatható.

hámmetaplázia kialakulására. A gyulladás kulcsszerepére utalnak azok a tanulmányok, melyekben a COPD kezelése csökkentette a tüdőrák kockázatát korábban dohányzó betegeknél³. A kockázatcsökkenés az inhalációs kortikoszteroidot (ICS) használók körében szignifikánsan magasabb volt a csak rövid hatású hörgőtágítót használókhoz képest. A kockázatcsökkenés a hosszú hatású béta-adrenerg hörgőtágító (LABA) használatától függetlenül, leginkább a LABA/ICS kombinációval kezeltéknél jelentkezett és dóziszfüggőnek bizonyult, vagyis arányos volt a kiváltott gyógyszer mennyiségével.

A közelmúltban publikálták egy vizsgálat eredményét, mely szerint az egy évig alkalmazott napi 800 µg inhalációs budesonid kezelés az 5 éves CT követés során csökkentette a nem szolid vagy részben szolid pulmonális gókok méretét. A vizsgálat, melynek eredményeit nagyobb betegszámmal és hosszabb követési idővel tervezik ellenőrizni, mérföldkőnek számít a tüdőrák kemoprevenციójának szempontjából, ismerv ezen pulmonális nodulusok malignizálódási hajlamát⁴.

Míg a korábbi vizsgálatok a FEV₁ csökkenés mértéke és a tüdőrák kockázata között találtak szignifikáns összefüggést, a mai genetikai és molekuláris biológiai vizsgálatok egyértelműen bizonyítják a két betegségre hajlamosító genetikai átfedést. Ezt az összefüggést sokan az obesitas és a 2. típusú diabetes közötti kapcsolathoz hasonlítják. Sikertült azonosítani olyan genetikai eltéréseket, melyek mindkét betegségben a túlzott gyulladásos reakcióért, a fokozott oxidatív stresszért felelősek. A túlzott gyulladásos folyamat során a gyulladásos sejtekből felszabaduló mediátorok – a mátrix metalloproteáz és a növekedési faktorok – rendellenes epitheliális és kötőszöveti átépüléshez, valamint epitheliális–mesenchymális tranzíció kialakulásához vezetnek. Az utóbbi eltérés, melyet COPD-s betegek szövettani mintáiban is kimutattak, számos hámeredetű daganat szövettani prekursorának tekinthető. A myeloid sejtekből (neutrophil granulocytá, monocytá) felszabaduló mediátorok indirekt módon is fokozzák a daganat kialakulását, a citotoxikus T-lymphociták gátlása révén. A két betegség közös rendellenes gyulladásos elméletét számos vizsgálat is alátámasztotta, melyben gyulladás-



2. ábra: Az emphysema és a tüdőrák keletkezésének közös gyulladós hipotézise¹⁷
(BASC: bronchiolo-alveoláris őssejt, MMP: mátrix metalloproteáz, ROS: reaktív oxigéngyökök)

szos fehérjék, enzimek pl. NF- κ B vagy COX-2 fokozott aktivitását észlelték sejtekben⁵⁻⁸.

A COPD fenotípusai, az exacerbációk és a daganat kialakulásának kockázata közötti összefüggésekről szakirodalmi adatok nincsenek, de ezek tanulmányozása a fentiek ismeretében érdekes és megfontolandó lenne. A korábbi elmélet, mely szerint a daganat kialakulását COPD-s betegekben a légúti szűkület okozta hipoxiával, a következményes angiogenesisissel, valamint a carcinogen anyagok alacsony clearance-ével magyarázzák, nem teljesen állja meg a helyét, tekintve, hogy a daganat számos esetben már enyhe légúti obstrukciónál is kialakul. Amennyiben a fenti felvetés igaz lenne, tüdődaganat csak a COPD legsúlyosabb formáiban jelentkezne.

A bronchiectasiával társult COPD fenotípusban érdekes módon nem volt kimutatható fokozott daganatos kockázat, ami az eltérő gyulladásos mintázattal, valamint a fokozott transzformáló növekedési faktor béta1 (TGF- β 1) termeléssel magyarázható. A TGF- β 1 fehérjék többféle szövetben is hatással vannak a sejtosztódásra, a sejt differenciációra és az extracelluláris mátrixfehérjék termelésére⁹.

Az emphysema és a tüdődaganat közötti kapcsolat a dohányzás által kiváltott fokozott, destrukcióval járó gyulladással magyarázható. A neutrophil granulocytákból felszabaduló re-

aktív oxigéngyökök, valamint a proteáz-anti-proteáz egyenlőtlenség következtében az alveolusok közötti sövények, elsősorban a tüdőszövet rugalmas elemei degenerálódnak, pusztulnak, ami az alveolusok légterének megnagyobbodásával, bullosus üregek kialakulásával jár. A bronchioloalveoláris őssejtek differenciálódással és proliferációval az elpusztult alveoláris struktúra helyreállítását hivatottak szolgálni, azonban a gyulladásos sejtekből felszabaduló reaktív oxigén gyökök, valamint a szerin és mátrix metalloproteázok hatására a fokozott stimuláció kontrollálatlan sejtosztódásba, daganatos burjánzásba megy át (2. ábra).

Akárcsak krónikus bronchitis esetén, emphysemában is sikerült a dohányzástól független, daganatra hajlamosító genetikai tényezőket azonosítani. A mutáns α 1-antitrypsin allél sokkal gyakrabban fordul elő tüdőrákban szenvedők között, mint az átlagpopulációban¹⁰.

Ha a jövőben a krónikus bronchitisre, az emphysemára, valamint a tüdőrákra hajlamosító közös genetikai jellemzőket (genetikai overlap) hatékonyan tudnánk azonosítani, akkor – a beteg egyéb klinikai jellemzőivel egybevetve – kockázati csoportokat lehetne kialakítani (a Framingham-vizsgálat kardiovaszkuláris kockázat becslésének analógiájára). A kockázatbecsléssel a beteget szembesítve hatékonyabbá és személyre

szabottá válhatna a dohányzás leszokás támogatás, és ebből fakadóan a tüdőrák prevenciója is (mint pl. az ideális koleszterinszint meghatározása a szív- és érrendszeri rizikó-besorolás alapján).

Nemcsak a megelőzés, de a daganatszűrés hatékonysága is fokozható a különböző krónikus légzőszervi állapotok figyelembevételével. Amikor csak életkor és dohányzási szokások (csoomagév) alapján történtek alacsony dóziszú CT-vel szűrővizsgálatok, akkor a találati arány kb. 1%-os volt. Azonban amikor a szűrési csoport kialakításában a légzésfunkciós értékeket is figyelembe vették, akkor kb. 6%-ra nőtt a találati arány. Az előbb említett genetikai eltéréseket figyelembe véve, ez az arány tovább növelhető lenne. Ilyen genetikai és légzésfunkciós alapú CT-vizsgálatok a tüdőrák szűrésére folyamatban vannak, és az előzetes eredmények szerint jelentősen növelik a korábbi szűrések költség-hatékonyságát¹¹.

Az utóbbi időben jelentek meg olyan tanulmányok, melyek szerint nemcsak a dohányzással összefüggő krónikus pulmonális kórképek, hanem az asthma bronchiale is fokozott tüdőrák kockázatot jelent. Egy amerikai metaanalízis szerint a nemdohányzó asztmások körében a tüdőrák kockázata 1,8-szoros a nemdohányzó átlagpopulációhoz képest^{12,13}. A magasabb kockázat a dohányzókat is figyelembe vevő átlagpopulációhoz képest is megmarad, ebben az összehasonlításban a kockázat 1,4-szer nagyobb.

Az asztma és az atópia társulása a tüdődaganat kialakulásának kockázatát tovább emeli¹⁴. Szöveti típus szerint elemezve a daganat kockázatát, az összefüggés jelentősnek bizonyul: pl. a kissejtes tüdőrákra nézve a nemdohányzó asztmások kockázata 2–6-szoros (!)¹⁴. A finn rákregiszter adatai alapján is megfigyelhető a fokozott kockázat, férfiaknál 1,32-szeres, nőknél 1,66-szoros¹⁵.

Fontos azonban azt is megjegyezni, hogy az asthma bronchiale bizonyos szervrendszeri daganatok – nyirokrendszeri, méh-, gyomor- és gégedaganatok – esetén épp ellenkezőleg, alacsonyabb megjelenési kockázatot hordoz¹⁵. Ez a jelenség az asztmásokra jellemző fokozott immunaktivitással magyarázható¹⁶.

A tüdőrákra való fokozott kockázatot a krónikus gyulladással, a krónikus gyulladás okozta

fokozott fogékonysággal (co-faktor jelenség) és a megváltozott immunműködéssel magyarázzák. Egy dolog azonban bizonyított, bármi is vezet az asztma kialakulásához, az képes tüdőrákot is okozni (pl. a passzív dohányzás). Akárcsak COPD esetén, itt sem találunk a betegség fenotípusa (pl. allergiás, nem allergiás), kezelése, kontrolláltsága, valamint a tüdődaganat előfordulása közötti összefüggéseket vizsgáló tanulmányokat.

A fentebb ismertetett tények alapján egy újabb fontos érv hozható fel a dohányzó asztmásoknak, ami miatt fontos lenne a dohányzás elhagyása, az asztma megfelelő kezelése, kontrolláltsága mellett.



A nemdohányzó krónikus obstruktív légzőszervi betegek körében észlelt magasabb tüdőrák előfordulási arány egyértelmű összefüggést jelez a fenti betegségek között, aminek közös kapcsolódási pontja a krónikus gyulladás. A fokozott gyulladásos mechanizmusért felelős közös genetikai jellemzők azonosításával kockázati csoportok alakíthatók ki, melyekkel növelhető az életkoron és a dohányzási éveken alapuló daganatszűrés hatékonysága. A nagy részben dohányzással összefüggő kórképek megelőzésével tovább csökkenthető a tüdődaganat incidenciája.

A közös molekuláris útvonalak tisztázása révén lehetőség nyílik olyan kemoprevenációs módszerek kifejlesztésére, melyekkel visszaszorítható az idült légzőszervi betegségek és a tüdőrák kialakulása. Előzetes eredmények alapján úgy tűnik, hogy az inhalációs kortikoszteroidok csökkentik a tüdőrák kialakulásának kockázatát a COPD-s betegpopulációban, valamint a pulmonális nodulusok malignizálódási hajlamát. Az inhalációs kortikoszteroid kezelés daganatprevenációs hatékonysága a különböző COPD-s fenotípusokban nem tisztázott. Bár a tüdődaganat kialakulásának nem a legfőbb kockázati tényezője, az asthma bronchiale – mint krónikus gyulladásos kórkép – szerepe is megemlítendő, és ennek hangsúlyozása fontos a dohányzó és a passzív dohányzásnak kitett betegek esetében. ■

Irodalom

- Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol* 2013; 8(1): 6-11.
- Young RP, Hopkins RJ, Gamble GD. Clinical applications of gene-based risk prediction for lung cancer and the central role of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Genet* 2012; 3: 210.
- Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009; 103(1): 85-90.
- Veronesi G, Lazzeroni M, Szabo E, et al. Long-term effects of inhaled budesonide on screening-detected lung nodules. *Ann Oncol* 2015; 26(5): 1025-30.
- Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology* 2011; 16: 1047-1055.
- Roca-Ferrerab J, Pujolsba L, Agustibac C, et al. Cyclooxygenase-2 levels are increased in the lung tissue and bronchial tumors of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 584-9.
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 285-290.
- Kornum JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cancer risk: a Danish nationwide cohort study. *Respir Med* 2012; 10: 6845-6852.
- Kim YW, Jin KN, Heo EY, et al. The association between combined non-cystic fibrosis bronchiectasis and lung cancer in patients with chronic obstructive lung disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 873-879.
- Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012; 141: 1216-1223.
- Sekine Y, Katsura H, Koh E, et al. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012; 39: 1230-1240.
- Santillan AA, Camargo CA, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer. *Cancer Causes Control* 2003; 14(4): 327-34.
- Sanz GMT, Barcala GFJ, Dobaño AJM, et al. Asthma and risk of lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13(10): 728-30.
- Lim WY, Chen Y, et al. Polymorphisms in inflammatory pathway genes, host factors and lung cancer risk in Chinese female never-smokers. *Carcinogenesis* 2011; 32(4): 522-529.
- Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, et al. Cancer incidence among 78000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol* 1993; 22(6): 976-82.
- El-Zein M, Parent ME, Ka K, et al. History of asthma or eczema and cancer risk among men: a population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(5): 378-84.
- Houghton AM, Shapiro SD. Common origins of lung cancer and COPD. *Nature Medicine* 2008; 14: 1023-1024.



2015/június

AMEGA TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM – JELENTKEZÉSI LAP

Jelentkezem a PTE ÁOK/2015.I./00097 számon **szabadon választható távoktatásként** akkreditált Amega Továbbképző Tanfolyamra, melynek díja **6000 Ft /félév**.

- A regisztrációs díjat átutalom a Grandani Kft. bankszámlájára (K&H Bank 10400779-50526683-68901009)
- A regisztrációs díjat belföldi postautalványon (rózsaszín csekken) fizetem be.

Név:

Lakcím:

Számlázási név:

Számlázási cím:

Pecsétszám: Szakvizsga:

Telefonszám: E-mail:@.....

Dátum: alírás, pecsét

Jelentkezzen közvetlenül az OFTEX-en (www.oftex.hu) – egyszerűbb és gyorsabb – vagy küldje vissza a jelentkezési lapot szerkesztőségünkbe postán (Grandani Kft., 7618 Pécs-18. Pf: 46) vagy faxon (06-72-461-305).