

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A szájüregi laphámrák tercier prevenciójának mikrobiológiai és protetikai lehetőségei a fogorvosi gyakorlatban



Prof. Dr. Nagy Katalin

Szegedi Tudományegyetem
Fogorvostudományi Kar
Szájsebészeti Tanszék

SZEGED, 2017

TARTALOMJEGYZÉK

A DOLGOZATHOZ FELHASZNÁLT SAJÁT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK.....	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
CÉLKITŰZÉSEK.....	6
I. BEVEZETÉS	6
2. A TERCIER PREVENCIÓ MIKROBIOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSE	13
2.1. A szájüregi daganatfelszín, mint fokális góc.....	13
2.1.1. Eredmények	13
2.2. A szájüregi daganatfelszínek kezelése aminfluoriddal a morbiditás csökkentése céljából	15
2.2.1. Eredmények	15
2.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával	16
2.3.1. Eredmények	17
2.4. A Candida fajok lipáz- és proteáz-aktivitásának lehetséges szerepe a daganatfelszín inváziójában. Az ép és laphámrákos epitheliumot kolonizáló élesztőgombák.	19
2.4.1. Eredmények	19
3. A TERCIER PREVENCIÓ PROTETIKAI LEHETŐSÉGEI.....	21
3.1. Gorlin-Goltz- szindrómában szenvedő beteg komplex szemléletű rehabilitációja	21
3.2. A protetikai rehabilitáció hatása az életminőségre ...	22
3.2.1. Eredmények	23
3.3. Az anatómiai viszonyok javítása, mint a sikeres protetikai beavatkozás alapja	24
4. EREDETI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEIM ÖSSZEGZÉSE.....	26
5. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	29

A DOLGOZATHOZ FELHASZNÁLT SAJÁT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

I. **Nagy, K. N.**, Sonkodi, I., Szőke, I., Nagy, E., & Newman, H. N. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*, 34: 304-308.

Q3

Független idézettség: 67

II. **Nagy, K.**, Szőke, I., Sonkodi, I., Nagy, E., Mari, A., Szolnok, G., & Newman, H. N. (2000) Inhibition of microflora associated with oral malignancy. *Oral Oncol*, 36: 32-36.

Q2

Független idézettség: 13

III. **Nagy, K.**, Urbán, E., Fazekas, O., Thurzó, L., & Nagy, E. (2007) Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg*, 18: 1157-1164.

Q2

Független idézettség: 27

IV. Berkovits, C., Tóth, A., Szenzenstein, J., Deák, T., Urbán, E., Gácsér, A., & **Nagy, K.** (2016) Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma. *Springerplus*, 5: 1257.

Q1

Független idézettség: -

- V. **Nagy, K.**, Kiss, E., Erdei, C., Oberna, F., Fejérdy, P., Márton, K., Vajó, Z. (2008) Complex care by multiple medical and dental specialists of a patient with aggressive Gorlin-Goltz syndrome. *Postgrad Med J*, 84 :330-332.

Q1

Független idézettség: 2

- VI. Nagy, J., Braunitzer, G., Antal, M., Berkovits, C., Novak, P., & **Nagy, K.** (2014) Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Quality of Life Research*, 23: 135-143.

Q1

Független idézettség: 8

- VII. Urbán, I.A., Lozada, J.L., Jovanovic, S.A., Nagursky, H., **Nagy, K.** (2014) Vertical Ridge Augmentation with Titanium-Reinforced, Dense-PTFE Membranes and a Combination of Particulated Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone-Derived Mineral: A Prospective Case Series in 19 Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29: 185-193.

Q1

Független idézettség: 17

- VIII. Urbán, I.A., Lozada, J.L., Jovanovic, S.A., **Nagy, K.** (2013a) Horizontal Guided Bone Regeneration in the Posterior Maxilla Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: A Case Report, *Int J Perio Rest Dent*, 33: 421-426.

Q2

Független idézettség: 3

IX. Urbán, I.A., Nagursky, H., Lozada J.L., **Nagy, K.** (2013b) Horizontal Ridge Augmentation with a Collagen Membrane and a Combination of Particulated Autogenous Bone and Anorganic Bovine Bone-Derived Mineral: A Prospective Case Series in 25 Patients. *Int J Perio Rest Dent*, 33: 299-307.

Q2

Független idézettség: 23

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ASR-w	súlyozott korstandardizált incidenciaráta
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CAD/CAM	komputerizált tervezés és gyártás
CFU	kolóniaképző egység
COX-2	ciklooxigenáz-2 enzim
EORTC H&N35	Head and Neck module of the European Organization of Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire
IACR	International Association of Cancer Registries
IARC	International Agency on Research of Cancer
IL-1, 2, stb.	interleukinok
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
NAD	Nikotinamid Adenin Dinukleotid
NADH	NAD redukált formája
NF-κB	Nukleáris Faktor-κB, a DNS átírását befolyásoló fehérjekomplex
TNF-α	Tumor Nekrózis Faktor alfa
TSNA	dohányspecifikus nitrózamin
UW QoL	University of Washington Quality of Life Questionnaire
VAS	Vizuális Analóg Skála
WHO	World Health Organization
WRS	Whole Resting Saliva (nyugalmi nyáltermelés)

CÉLKITŰZÉSEK

- Munkám során célul tűztem ki a daganatos szájüregi mikroflóra leírását.
- Megvizsgáltam annak lehetőségeit, hogyan lehetséges a szájüregi laphámrák szövődményeinek csökkentése célzott antimikrobás kezelések alkalmazásával.
- Tanulmányoztam, hogy a célzott antimikrobiális kezelések segíthetik-e a következményes morbiditás kivédését.
- A protetikai rehabilitáció különböző modalitásainak alkalmazásával célul tűztem ki a daganatos betegek életminőségének javítását és ennek mérhető kimutatását.

1. BEVEZETÉS

A szájüregi daganatok (BNO C00-C14) a legsúlyosabb morbiditású és mortalitású daganatos megbetegedések közé tartoznak, prelevanciájuk a különböző geográfiai régiókban eltérést mutat. Közép-Ázsia déli részén a szájüregben előforduló daganatokat a három leggyakoribb típus között tartják számon. Indiában a szájüregi daganatok életkor

szerinti megoszlásra standardizált incidenciájának 100000 lakosra vetített értéke 7,2. Az epidemiológiai jellemzők földrajzi meghatározottsága tekintetében figyelemre méltó, hogy Kelet-Európa több országában kiugró, Ausztrália, Japán, Új-Zéland és az USA esetén pedig mérsékelt növekedésről számoltak be az oro-pharyngealis daganatok előfordulási gyakoriságát illetően. A szájüregi daganatok különösen a férfiakat sújtják, körükben világviszonylatban ez a nyolcadik leggyakoribb daganattípus.

Európában a szájüregi daganatokkal összefüggő halandóság legnagyobb mértékű emelkedését mindkét nem esetén Magyarországon jegyezték fel az 1990 és 1992 közti időszakban (+119% férfiak és +294% nők esetén), továbbá Magyarország az európai országok között első helyen áll, úgy a szájüregi daganatok morbiditása, mint mortalitása terén. Ez tükröződik a WHO GLOBOCAN 2012 felmérése által megállapított súlyozott korstandardizált incidenciarátákban (ASR-W) is: Magyarország esetén ez az érték 9,7, míg a szomszédos országok közül például Szlovákia 6,5-es, Románia 5,4-es, Ausztria pedig mindössze 4,2-es értéket ér el. Az európai országok közül egyébként Görögország ASR-W értéke a legalacsonyabb (1,6), Magyarország pedig, a már említett 9,7-es értékkel

(és 1,12-os kumulatív kockázattal) nem csupán közép-európai viszonylatban, hanem az egész európai régióban is első. Ennek a sajnálatosan hátrányos pozíciónak a pontos oka egyelőre nem tisztázott, és a jelenség feltehetően nem is magyarázható néhány egyszerű és jól ismert faktorról, mint például a dohányzás vagy az excesszív alkoholfogyasztás.

Sajnálatos módon Magyarország nem csak európai összehasonlításban foglal el vezető helyet a szájjüregi daganatok tekintetében. ASR-W értékünk túltesz India 7,2-es értékén, és a szájjüregi daganatokkal leginkább sújtott országgént ismert Pakisztán standardizált rátája is csak egy tizeddel haladja meg Magyarországét, ami kétségtelenül riasztó adat.

A fent ismertetett adatok egyértelműen mutatnak rá arra, hogy Magyarországon a szájjüregi daganat rendkívül komoly egészségügyi problémát jelent.

Meggyőződésem szerint a szájjüregi daganatokkal kapcsolatos orvosi munka a gyógyításon túl állandó prevenciós tevékenység is kell, hogy legyen, amely szükség szerint a primer, szekunder vagy terciér prevenció szintjén valósul meg. Jelen munka elsődlegesen azokra az eredményekre koncentrál, amelyeket munkatársaimmal a terciér prevenció területén értünk el. A vonatkozó irodalom

áttekintése után elsőként a mikrobiológiai eredmények kerülnek ismertetésre, ezt pedig a rehabilitációról és az ehhez köthető életminőség-javulásról szóló fejezetek követik.

Elsőként tárgyalom a szájüregi laphámsejtes carcinoma mikroflórájának leírására végzett vizsgálatunkat (**I. sz. közlemény**). Ez a közlemény gyakran hivatkozottá vált a téma irodalmában, mint az első átfogó vizsgálat, amely közvetlenül erre a kérdésre irányult. Ehhez a közleményhez kapcsolódva kerül tárgyalásra az a tanulmány, amelynek során bizonyítottuk, hogy az ulcerált szájüregi laphámsejtes karcinóma felszínén kialakult léziók aminfluoriddal történő helyi antimikrobiális kezelése képes befolyásolni a daganatfelszín mikroflóráját és az ehhez köthető szövődeményeket (**II. sz. közlemény**). Megállapítottuk, hogy a daganatfelszín helyi aminfluoridos kezelése jelentős mértékben képes visszaszorítani a Gram-pozitív anaerob baktériumfajok és a *Candida albicans* általi kolonizációt, ami egyben klinikai és életminőségbeli javulást is eredményezett. Ebben a közleményünkben egyben javaslatként vetettük fel, hogy a szájüregi laphámsejtes karcinómák kezelésében azonnal, a diagnózist követően elkezdhető a daganatfelszín helyi antimikrobiális kezelése,

függetlenül attól, hogy később milyen oki terápia kerül alkalmazásra. Maguk az oki kezelések is járhatnak azonban egészségkárosító mellékhatásokkal. A szájüregi daganatok sugárkezelése például igen gyakran vezet postirradiációs mucositishez és a nyáltermelés csökkenéséhez, ezek pedig egyfelől rontják a beteg életminőségét, másfelől további szövődményeket eredményezhetnek. Randomizált, kettős vak, placebókontrollált vizsgálatot végeztünk tehát arra nézve, hogy laktoperoxidáz- tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával kivédhetők, vagy legalább enyhíthetők-e a sugárkezelés ezen következményei (**III. sz. közlemény**). Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy ezzel a beavatkozással sikeresen befolyásolható a szájüregi mikrobiota, ebbe beleértve nem csupán a baktériumokat, hanem a *Candida albicans*t is. Ennek megfelelően a betegek szubjektív tünetei is enyhültek, az életminőség javult. Végül a **IV. sz. közlemény** alapjául szolgáló vizsgálat során megvizsgáltuk, valóban van-e összefüggés a *Candida* fajok extracelluláris enzimtermelése, mint virulenciafaktor és ezen fajok szájüregi laphámrákot előidéző potenciálja között. Vizsgáltuk továbbá az ép és daganatos epithelium különbségét az ezeken megtelepedő élesztőgombák mennyisége és sokfélesége tekintetében. Korábbi

eredményeinket kiegészítve és a szájüregi laphámrák mikroflórájának leírását tovább finomítva megállapítottuk, hogy a szájüregi laphámrák felszínén nemcsak általában nagyobb a mikrobiota változatossága, mint az egészséges epitheliumon, de az élesztőgombáknak is szélesebb spektruma lelhető fel, amellet, hogy a daganatos felszínen ezek mennyisége is szignifikánsan nagyobbak bizonyult. Az az irodalmi hipotézis, hogy az extracellularis enzimtermelés és a daganatkeltő hatás között összefüggés lenne, 180 izolátum vizsgálata alapján nem igazolódott.

A dolgozat III. fejezetében a szájüregi laphámsejtes karcinóma műtéti kezelést követő protetikai rehabilitáció módszertanát és ennek az életminőségre gyakorolt hatását mutatom be. Ismertetem egy Gorlin-Goltz szindrómás beteg team-munkában végzett rehabilitációját, végül egy olyan vizsgálat eredményeit tárgyalom, amelyben a protetikai rehabilitáció alatt álló betegek életminőségének változását vizsgáltuk (**V-VI. sz. közlemények**). Ennek a vizsgálatnak a jelentőségét az adta, hogy az irodalomban először tudtuk megmutatni: a gondosan végzett kombinált protetikai terápia (tehát pl. obturátor protézis és külső epitézisek együttes alkalmazása) minden szempontból szignifikáns életminőség-javulást eredményez a betegeknél.

A rehabilitációhoz szükséges csontos alap megteremtésére számos lehetőség kínálkozik. A csontkínálat növelésének módzatait (elsőként nem-daganatos betegek estében) sikerrel kiviteleztük, melyek reményt adhatnak, hogy a későbbiekben, megfelelő kritikával kiválasztott paciensek esetén (sugárterápia relatív kontraindikációját figyelembe véve), daganatos betegeinknél is sikeresek lehetnek (**VII-IX. sz. közlemény**).

2. A TERCIER PREVENCIÓ MIKROBIOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSE

2.1. A szájüregi daganatfelszín, mint fokális góc¹

A szájüregi mikrobióta a szájüregi daganatok (és különösen a laphámsejtes karcinóma) kialakulásában jelentős szerepet játszhat. A szájüregi daganatoknak azonban nem csupán a keletkezését, de a daganatos megbetegedés lefolyását, az esetleges szövődmények kialakulását is jelentősen befolyásolják mikrobiológiai tényezők. Mára ez evidenciának tekinthető, azonban kutatásaink kezdetén, az 1990-es évek végén ez még inkább volt hipotézis, mint bizonyítékokkal alátámasztott tény, annak ellenére, hogy rendelkezésre álltak ilyen irányú megfigyelések.

2.1.1. Eredmények

Az anaerob baktériumok telepképző egységeinek medián számértéke (CFU/ml) a tumoros területeken lényegesen magasabb volt ($1,6 \times 10^8$), mint az egészséges (kontroll)

¹ I. közlemény

nyálkahártya területek esetén ($3,0 \times 10^7$; $p=0,0001$, Wilcoxon-teszt). Ugyanezt a szignifikáns különbséget tapasztaltuk a tumoros területeken fellelhető aerob fajoknál ($1,51 \times 10^8$) a kontrollhoz viszonyítva ($2,8 \times 10^7$; $p=0.0008$, Wilcoxon-teszt). A tumoros területeken megemelkedett számban izolált fajok a következő nemzetségekbe tartoztak: Veillonella, Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas, Actinomyces és Clostridium (anaerob), valamint Haemophilus, Enterobacteriaceae és Streptococcus (aerob). A 21 vizsgált tumoros terület közül nyolcnál észleltük *Candida albicans* előfordulását, amely a kontroll területeken egyetlen esetben sem volt kimutatható. Megállapítottuk, hogy a szájüregi rák felszíni biofilmjeiről vett mintákban ugyanazon beteg esetén sokkal több aerob és anaerob fajt sikerült tenyésztetni, mint az egészséges nyálkahártya felszínéről vett mintákban. Fontos figyelembe venni a *Candida albicans* species megjelenését a mintákban.

2.2. A szájüregi daganatfelszínek kezelése aminfluoriddal a morbiditás csökkentése céljából²

A fentebb ismertetett eredményeinkből kiindulva jutottunk arra a feltételezésre, hogy a szájüregi daganatfelszín mint góc antimikrobiális kezelése jelentőséggel bírhat a morbiditás csökkentése szempontjából.

Az antimikrobiális szájvíz alkalmazása, mint kiegészítő terápia a betegek számára könnyen beépíthető volt a napi szájhigiénés rutinba. A iatrogén ártalmak elkerülése érdekében alkoholmentes aminfluorid-tartalmú szájvíz alkalmazása mellett döntöttünk.

2.2.1. Eredmények

Aminfluoriddal végrehajtott öblögetést követően a telepképző egységek medián számértéke (CFU/ml) szignifikánsan alacsonyabb volt mind az aerob, mind az anaerob fajok esetén, mint az öblögetést megelőzően.

² II. közlemény

A klinikai vizsgálat nem mutatott nyálkahártya-irritációt, a szájvizet a betegek jól tolerálták, ezen felül az égő érzés és a halitosis csökkenéséről számoltak be.

2.3. A sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidáz-tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával³

A szájüregi daganatok sugárkezelése igen gyakran vezet postirradiációs mucositishez és a nyáltermelés csökkenéséhez, ezek pedig egyfelől rontják a beteg életminőségét, másfelől további szövődményeket okozhatnak (pl. a szájüregi baktériumflóra következményes megváltozásán keresztül). Randomizált, kettős vak, placebókontrollált vizsgálatot végeztünk arra nézve, hogy laktoperoxidáz- tartalmú gél és fogkrém együttes alkalmazásával kivédhetők, vagy legalább enyhíthetők-e a sugárkezelés ezen következményei. A szövődmények szubjektív megítéléséhez vizuális analóg skálát használtunk. Objektív paraméterként vizsgáltuk a nyugalmi nyáltermelés alakulását, és mikrobiológiai módszerekkel nyomon követtük a mikrobiota alakulását.

³ III. közlemény

2.3.1. Eredmények

A vizuális analóg skála kezdeti pontszáma a tesztcsoportban átlagosan 3,7 ($\pm 1,2$) volt, a kontrollcsoportban pedig 4,3 ($\pm 1,0$). 4 héttel a sugárterápia befejeztét követően a pontszám a tesztcsoportban átlagosan 6,7 ($\pm 1,8$), a kontrollcsoportban pedig 5,0 ($\pm 1,1$) volt. Az emelkedett pontszámok javuló komfortérzést mutatnak, míg azonban a tesztcsoportban kivétel nélkül 2-5 pontnyi javulás volt megfigyelhető ($p < 0,01$, Wilcoxon-teszt), a kontroll-paciensek között ketten 3 pontnyi romlásról számoltak be, hárman pedig egyáltalán nem tapasztaltak változást.

A nyugalmi nyáltermelés a teszt-csoportban kiinduláskor átlagosan 0,21 ($\pm 0,11$) egység volt, a kontroll-csoportban pedig 0,35 ($\pm 0,08$) egység. A sugárterápia befejezését követő negyedik héten a teszt-csoport minden tagjánál javulás volt megfigyelhető. A nyugalmi nyáltermelés ekkor 0,34 ($\pm 0,06$) egységnek adódott, míg a kontroll-paciensek körében nem figyeltünk meg változást, az érték itt 0,35 ($\pm 0,07$) egység volt. A Wilcoxon-teszt alapján a javulásban a két csoport közt szignifikáns volt a különbség, a teszt-csoport előnyét jelezve ($p < 0,001$).

A laktoperoxidáz tartalmú rendszer alkalmazásával teljes egészében eltűntek a következő aerob fajok: *Klebsiella pneumoniae*, különféle Neisseriák, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Az anaerob fajok közül a 4 hetes kezelés után már nem volt kimutatható a *Clostridium glycolicum*, a *Finegoldia magna*, a *Bacteroides fragilis*, a *Fusobacterium nucleatum*, a *Peptostreptococcus anaerobius* és a *Propionibacterium granulosum* jelenléte.

Érdekes módon mindkét csoportban új (aerob és anaerob) fajok is megjelentek.

Rendkívül fontos eredmény, hogy a teszt-csoportban a *C. albicans* kivétel nélkül drasztikus csökkenést mutatott, miközben a kontroll-csoportban éppen ellenkező, növekvő tendenciát találtunk.

2.4. A Candida fajok lipáz- és proteáz-aktivitásának lehetséges szerepe a daganatfelszín inváziójában. Az ép és laphámrákos epitheliumot kolonizáló élesztőgombák.⁴

Azt már az eddigiek során is láthattuk, hogy a Candida speciesek a szájüregi laphámrák mikrobiológiája kapcsán újra és újra szóba kerülnek. A mikrobiológiai fejezet utolsó tanulmányában az ép és daganatos szájüreg élesztőgombáira vetettünk egy közelebbi pillantást. Megvizsgáltuk, valóban van-e összefüggés a Candida fajok extracellularis enzimtermelése és a szájüregi daganatfelszín kolonizáló képessége között (ahogyan ezt egyes szerzők feltételezik). Vizsgáltuk továbbá az ép és daganatos epithelium különbségét az ezeken megtelepedő élesztőgombák mennyisége és sokfélesége tekintetében.

2.4.1. Eredmények

A 20 beteg közül 18 személy (90%) szájüregéből voltak élesztőgombák izolálhatók, az egészséges kontrollok közül ez mindössze 12 személy (30%) esetében sikerült. Az összefüggés a csoport és az élesztőgomba-kolonizáció

⁴ IV. közlemény

között igen szignifikáns volt ($p < 0.0001$, Fisher's exact teszt).

Azonban nem csupán több pacienseből tudunk élesztőgombát izolálni a betegek csoportjában, de a kolóniaképző egységek száma is jóval magasabb volt (átlagosan $73,08 \pm 33,39$ CFU/ cm^2 , szemben a kontrolloknál számolt $1,10 \pm 0,78$ CFU/ cm^2 -rel). A statisztikai próba alapján szignifikáns különbség igazolódott ($p < 0,001$, Mann-Whitney U). Összehasonlítást végeztünk ugyanazon betegek daganatos és egészséges epitheliuma között is. A daganatos oldalon átlagosan $77,38 \pm 38,53$ CFU/ cm^2 kolóniaképző egységet számláltunk, szemben az egészséges oldalon számlálható mindössze $28,58 \pm 19,18$ CFU/ cm^2 értékkel. A különbség itt, a látszólag nagy eltérés ellenére, nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,084$).

A laphámrákos betegek esetében a Candidák dominanciája mellett olyan génuszok jelentek meg, melyeket a kontroll-pacienseknél nem tudtunk detektálni (MALDI-TOF).

Az extracelluláris enzimtermelés nem bizonyult meghatározó tényezőnek a kolonizáció szempontjából. Ilyen értelemben eredményeink gyengítik azt a hipotézist, hogy ezen gombák hirdolitikus enzimtermelése lenne a

meghatározó abból a szempontból, hogy az általuk kolonizált epithelium megindul-e a rákos elfajulás irányába.

3. A TERCIER PREVENCIÓ PROTETIKAI LEHETŐSÉGEI

3.1. Gorlin-Goltz- szindrómában szenvedő beteg komplex szemléletű rehabilitációja⁵

A Gorlin-Goltz-szindróma (naevoid basal-sejtes karcinóma szindróma) egy olyan genetikailag meghatározott, multisztémás, daganatképződésre hajlamosító betegség, amelynek vezető tünetei a multiplex basaliomák, az állcsontok odontogén keratocisztái és az ektópiás – főként intracranialis – kalcifikáció.

A szindróma főként a műtéti ellátása nyomán esetenként visszamaradó komplex kemény- és lágyszöveti hiányok miatt igényel gondos, team-szemléletű ellátást.

A disszertációban bemutatott eset az ország három ellátóhelyének együttműködésében került megoldásra. A rehabilitáció nem csupán funkcionális szempontból bizonyult sikeresnek, de a páciens pszichés jóllétét is

⁵ V. közlemény

nagyban javította, bár akkoriban ezt objektív mérőeszközökkel felmérni nem tudtuk.

3.2. A protetikai rehabilitáció hatása az életminőségre⁶

Bár igen régóta tudjuk, hogy a rehabilitáció lényegében az életminőséget javítja, ennek objektív kimutatására csak az utóbbi két évtizedben születtek meg a megfelelő eszközök. Mára olyan mérőeszközökkel is rendelkezünk, amelyek a fej-nyak tájék daganataira specifikusak. Emiatt vetődött fel munkacsoportunkban annak gondolata, hogy a betegek beszámolóin túl valamilyen objektív módon is meg kellene mérni, hogyan befolyásolja a protetikai helyreállítás az életminőséget. Ezen belül is két állapotot kívántunk összehasonlítani: a daganateltávolító műtétet követő gyógyulás utáni és a rehabilitáció utáni állapotokat. A kezdőpont megválasztásának indoka az volt, hogy a betegek száájüregében, arcán kialakult defektus ekkor a legnagyobb kiterjedésű (és pontenciálisan a leginkább akadályozó), ugyanakkor a gyógyulás kellemetlen velejárói már nem befolyásolják az életminőség szubjektív megítélését. Az

⁶ VI. közlemény

életminőségben bekövetkező változások értékelésére két, széles körben elterjedt, rövid kérdőívet, a Washingtoni Egyetem Életminőség (UW QoL) kérdőívét és a European Organization for Research and Treatment of Cancer daganatspecifikus életminőség- kérdőívének Fej-Nyak modulját (EORTC H&N 35) használtuk.

3.2.1. Eredmények

A vizsgált betegcsoport mindkét mérőeszköz szinte összes skáláján erősen szignifikáns javulást mutatott ($p < 0,001$). Kiemelendő, hogy a legnagyobb mértékű javulást éppen azoknál a szempontoknál észleltük, amelyek rehabilitáció előtt a leginkább befolyásolták az életminőséget. Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, miszerint fej-nyaki rákban szenvedők kezelés utáni maxillofacialis rehabilitációja nemcsak a kieső fizikai készségeket képes helyreállítani, de mélyre ható, pozitív változásokat idéz elő a betegek életminőségének egészét tekintve is.

Jóllehet, a vizsgálat feltáró jellegű volt és csak korlátozott lehetőséget nyújtott explicit ok-okozati következtetések megfogalmazására, álláspontunk szerint a kezelés utáni intra- és extraoralis rehabilitáció mérhetően és

szignifikánsan javítja az életminőséget ebben a betegpopulációban. Ebből kiindulva úgy véljük, hogy fejnyaki daganatok esetén az életminőség és annak rehabilitáció útján történő javítása kiemelt figyelmet érdemel, hiszen viszonylag egyszerű módot kínál arra, hogy a betegek életminőségében jelentős javulást értsünk el.

3.3. Az anatómiai viszonyok javítása, mint a sikeres protetikai beavatkozás alapja⁷

A protetikai rehabilitáció sikeressége nagymértékben függ a tervezett protézis alapjául szolgáló csontkínálattól. Különösen implantátummal rögzülő protézisek esetében fontos, hogy az implantátum behelyezéséhez kellő csontállomány álljon rendelkezésre, mely növeli a protézis stabilitását, és ezáltal jelentős életminőség-javulást eredményez. Az utóbbi időben tudományos alapokon nyugvó kutatások bizonyítják a létjogosultságát azon csontpótló módszereknek, melyek az implantátum csontágyának növelését célozzák. Saját, ilyen irányú kutatásaink során, nem posztoperatív protetikai indikációval,

⁷ VII.-IX. közlemények

horizontális és vertikális csontpótlást is végeztünk, humán rekombináns vérlemezke-eredetű növekedési faktoral, illetve csontpótló keverékekkel. Minden esetben olyan mennyiségű és minőségű csonthoz jutottunk, ami biztonságos implantációt tett lehetővé, és az azóta eltelt 4 év tapasztalatai azt mutatják, hogy az implantátumok túlélése nem marad el a hagyományos (csontpótlást nem igénylő, megfelelő csontkínálattal rendelkező) esetekben megfigyelttől.

A fenti kutatásba első lépésként egészséges pácienseket vontunk be, így eredményeink rájuk vonatkoznak. Terveink között szerepel a későbbiekben a daganatos kórelőzményű páciensek beválogatása is, természetesen megfelelő kritikával (ld. pl. sugárterápia, mint kockázati tényező).

4. EREDETI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEIM ÖSSZEGZÉSE

A jelen dolgozat alapjául szolgáló kutatások legfontosabb eredményeinek összegzésül az alábbiakat kívánom kiemelni.

1. Elsőként végeztünk átfogó mikrobiológiai vizsgálatot annak érdekében, hogy jellemezzük a száájüregi laphámrák felszínét, mint fokális gócot.
2. Megállapítottuk, hogy az aerob és anaerob baktériumfajok változatossága, illetve az egyes fajok telepképző egységeinek száma szignifikánsan nagyobb a tumoros területet borító biofilmben, mint az egészséges nyálkahártyán.
3. Kimutattuk, hogy a laphámrákos felszínen a *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces* és *Clostridium* (anaerob), valamint a *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* és *Streptococcus* (aerob) nemzetségek tagjai alkotják a baktériumflóra meghatározó elemeit.
4. Rámutattunk, hogy a *Candida albicans* az egészséges kontroll területeken egy esetben sem

fordult elő, míg a vizsgált daganatfelszínek mintegy 40%-án jelen volt. Ez a tanulmányunk mára az irodalomban meghatározó hivatkozási alappá vált.

5. Megmutattuk, hogy a szájüregi laphámrák szövödményeinek mérséklése, illetve visszaszorítása szempontjából lényeges a daganatfelszín közvetlen antimikrobiális kezelése. Kimutattuk, hogy az aminfluoriddal történő kúraszerű öblögetéssel elérhető a szájüreg mikrobiótájának megváltoztatása, különösen Gram-negatív anaerob fajok és *Candida albicans* esetén. A terápia a betegek szubjektív és objektív tüneteit is jelentősen enyhítette.
6. Mikrobiológiai elemzéssel alátámasztva mutattuk meg, hogy a vonatkozó tanulmány elkészítése idején újítnak számító laktoperoxidáz-tartalmú személyi szájhigiénés termékek kúraszerű használata a sugárterápiát követően szignifikánsan csökkenti a potenciális kórokozók számát, különösen ide értve a *Candida* fajok (főként a *C. albicans*) számbeli csökkenését. Az alkalmazott protokoll szignifikáns javulást hozott a besugárzás után igen jelentős problémaként mutatkozó szájszárazság terén is. Megállapítottuk, hogy a bemutatott antimikrobiális

protokollal lehetséges a sugárterápia káros mellékhatásait szignifikánsan mérsékelni.

7. Vonatkozó tanulmányunkban igazoltuk, hogy a daganatos betegek szájüregi epitheliumát kolonizáló Candidák nem csupán számukban haladják meg szignifikánsan az egészséges kontrollok esetében megfigyelt értékeket (ez megerősítette korábbi ismereteinket), de változatosságukban is. Vizsgáltuk és – vizsgálataink korlátai között – cáfoltuk azt a hipotézist, miszerint a Candidák lipáz- és proteáztermelése lenne a meghatározó abból a szempontból, hogy az általuk kolonizált epithelium megindul-e a rákos elfajulás irányába.
8. Végül igazoltuk, hogy a fej-nyak régió daganatai miatt műtéten átesett betegek életminősége megfelelő protetikai rehabilitáció hatására az életminőség egészét tekintve szignifikánsan javul.

5. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Egy doktori értekezés megszületése sohasem egy kutató egyedüli érdeme.

Köszönet illeti mindazon hazai és nemzetközi kollégáimat, akik bevezettek, illetve segítettek végighaladni a kutatás röögös útjain.

Köszönet illeti *Dobozy és Kemény Professzor Urakat*, valamint *Nagy Erzsébet Professzor Asszonyt*, akik bevezettek a tudomány világába és évtizedek múlva is érezhettem támogató segítségüket.

A mikrobiológiai kutatások kivitelezésében nagy segítségemre volt *Urbán Edit Tanárnő*, köszönet érte.

Meghatározóak voltak külföldi kollégáim (*Beumer, Newman, Silverman, és Squier Professzorok*), aki tanulmányútjaim alatt és azt követően is mindig segítő jobbot nyújtottak.

Köszönöm tanárainknak, *Szabó, Kovács és Mari Professzor Uraknak*, hogy pályám egésze alatt folyamatos biztatásukkal segítették fejlődésemet.

Sonkodi Professzor Úr nemcsak tanárom és kutatótársam volt, de a kutatásom anyagát képező betegcsoporttal

szembeni elkötelezettsége és alázata örök példaképpé tette Öt.

Hálával gondolok *Barabás Katalin Tanárnőre*, akinek csak baráti támogatása volt erősebb a szakmai segítségnyújtásnál.

Meghatározó személyiségevel és biztatásával egyengette utamat *Benedek György Professzor Úr*, köszönet érte.

Braunitzer Gábor tanított meg arra, hogy a tudomány egy fogorvos számára is izgalmas, érdekes és elérhető lehet.

Buzás Krisztina Tanárnő folyamatos tudományos és baráti segítsége nélkülözhetetlen volt a dolgozat kialakulásához, melyért igen hálás vagyok.

Jancsó Professzor Úr és *Minárovits Professzor Úr* segítő megjegyzései nagyban hozzájárultak dolgozatom színvonalának emeléséhez.

A munka egésze nem születhetett volna meg a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar minden oktatójának, kutatójának és dolgozójának segítségével; bár őket név szerint nem említem, de munkájukért örökké hálás leszek.

Tudományos és orvosi munkásságom eredményét a számomra két legfontosabb embernek ajánlom, Édesanyámnak, aki súlyos betegen is mellettem áll, és

fiamnak, aki elviselte, hogy a szabadidő gondtalan, közös eltöltése helyett a tudományt, a könyvet és az írást választottam.