

ORAL CANCER IN HUNGARY: EPIDEMIOLOGICAL TRENDS, DIAGNOSTIC BEHAVIOR, AND CLINICAL CHALLENGES

az azonos című PhD-értekezés tézisei

Írta:

DR. NOVÁK PÉTER, MD, DDS, MSc

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, KLINIKAI
ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Témavezetők:

PROF. DR. HABIL. SONKODI ISTVÁN, CSc

DR. ANTAL MÁRK ÁDÁM, DMD, PhD

Szegedi Tudományegyetem, Fogorvostudományi Kar
Szájsebészeti Tanszék
Konzerváló és Esztétikai Fogászati Tanszék



Szeged, 2025

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT ADÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Sonkodi I, Nagy J, **Novák P**, Braunitzer G, Virág K, Boda K, et al. A Szegedi Fogászati és Szájsebészeti Klinika orális és maxillofaciális régió onkológiai és egyéb betegségeinek retrospectív szűrési és epidemiológiai vizsgálata (1960–2014). *Fogorv Sz* 2016;109(3):94-101

SJR: Q4 (orvostudomány/egyéb, 2016)

IF: N/A

2. **Novák P**, Szabó RM, Braunitzer G, Vereb I, Bágyi K, Nagy Á, et al. Diagnostic confidence and oral cancer screening: insights from a nationwide cross-sectional study in Hungary. *Int Dent J* 2025; In press.

SJR rank: Q1 (dentistry/miscellaneous, 2024)

IF: 3.2

3. **Novák P**, Sükösd F, Hamar S, Németh I, Tiszlavicz L, Szalay I, et al. Metachronous clear cell carcinoma of the tongue and kidney: a diagnostically challenging coincidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(4):e25-30.10.1016/j.oooo.2012.01.028

SJR rank: Q2 (pathology and forensic medicine, 2012)

IF: 1.495

RÖVIDÍTÉSEK

CD10	Differenciációs klaszter-10
DNS	Dezoxiribonukleinsav
EMA	Epithelialis membrán antigén
HCCC	Hyalinizáló tisztasejtes carcinoma
IARC	Nemzetközi Rákkutató Ügynökség
IF	Impakt Faktor
LOH	Allélvesztés
OR	Esélyhányados
RCC	Vesesejtes carcinoma
SJR	Scimago Journal Rank (folyóirati presztízismutató)
VHL	von Hippel–Lindau
WHO	Egészségügyi Világszervezet

I. BEVEZETÉS

A szájüregi daganatok világszerte egyre súlyosabb népegészségügyi problémát jelentenek, és Magyarország az egyik legérintettebb ország Európában. Annak ellenére, hogy a szájüreg könnyen hozzáférhető, a daganatokat gyakran előrehaladott stádiumban diagnosztizálják, ami jelentősen csökkenti a túlélési esélyeket. Hazánkban az olyan életmódbeli tényezők, mint a dohányzás és az alkoholfogyasztás egyaránt hozzájárulnak a magas halálozási arányhoz.

A korai felismerés rendszeres szűrővizsgálatokkal költséghatékony módon megvalósítható. A szűrés gyakorlata azonban hazai viszonylatban nem egységesen valósul meg az egészségügyi ellátás különböző szintjein. A szakirodalmi adatok alapján az elméleti ismeretek önmagukban nem elegendőek a diagnosztikai aktivitás biztosításához; a szakembernek megfelelő szakmai önbizalommal is rendelkeznie kell ahhoz, hogy ténylegesen cselekedjen.

A tézis ezt a problémakört három különböző megközelítésben vizsgálja: egy több mint öt évtizedre kiterjedő adatsoron alapuló retrospektív epidemiológiai elemzés révén, amely a szájüregi és maxillofaciális daganatok előfordulásának hosszú távú alakulását mutatja be; egy országos keresztmetszeti felmérésen keresztül, amely az orvos- és fogorvos-tanár-hallgatók, valamint gyakorló orvosok és fogorvosok önbizalmát és diagnosztikai viselkedését térképezi fel; valamint egy

diagnosztikai szempontból különösen összetett eset bemutatásával, amely rámutat a molekuláris diagnosztikai módszerek jelentőségére a differenciáldiagnosztikában.

II. CÉLKITŰZÉSEK

A jelen doktori értekezés három tanulmányon alapul.

Az első, retrospektív epidemiológiai vizsgálat célja az volt, hogy több mint öt évtized (1960–2014) adatai alapján elemezze a szájüregi és arctáji daganatok előfordulásának alakulását a Szegedi Tudományegyetem Orális Medicina Tanszékének betegforgalmi adatai alapján. A kutatás célja annak feltérképezése volt, hogyan változott a különböző elváltozások gyakorisága és megoszlása az évek során, valamint milyen következtetések vonhatók le ezekből az alkalmoszerű (opportunistikus) szűrések szempontjából.

A második, országos keresztmetszeti kérdőíves felmérés célja annak vizsgálata volt, hogy magyar orvosok, fogorvosok, valamint orvosi és fogorvosi hallgatók hogyan vesznek részt a szájüregi daganatok szűrésében és a páciensek felvilágosításában. A kutatás különös hangsúlyt fektetett annak feltárására, hogy a diagnosztikai önbizalom, az objektív tudásszint és a képzés elégségesének szubjektív megítélése milyen szerepet játszik a szűrési és preventív tanácsadási hajlandóság alakulásában.

A harmadik, klinikai esetbemutatás célja egy olyan komplex diagnosztikai helyzet bemutatása volt, amelyben egy beteg nyelvében és veséjében is tisztasejtes carcinoma

jelent meg. A vizsgálat célja annak tisztázása volt, hogy a nyelven megjelenő daganat áttétként értelmezhető-e, vagy új, önálló primer daganatról van-e szó. Ennek megállapítása érdekében szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálatokat végeztünk.

III. MÓDSZEREK

III.1. A retrospektív epidemiológiai vizsgálat módszerei

Leíró jellegű retrospektív elemzést végeztünk a Szegedi Tudományegyetem Orális Medicina Tanszékén 1960 és 2014 között regisztrált betegadatokat alapján. Az adott időszakban összesen 338 200 új beteget láttunk el, és a szájüregi és maxillofaciális daganatok diagnózisait rendszerezett formában rögzítettük. 1968-tól kezdődően minden potenciálisan praemalignus vagy malignus esetet strukturált, kódolt adatlap segítségével dokumentáltunk, amely alkalmas volt digitális feldolgozásra. Az elváltozásokat a WHO és az IARC által alkalmazott osztályozási szempontok szerint kategorizáltuk. A jóindulatú, praemalignus és rosszindulatú elváltozások gyakoriságának időbeli változását lineáris regresszióval vizsgáltuk, különös figyelmet fordítva az évtizedes trendekre és a szűrés szempontjából releváns összefüggésekre.

III.2. Az országos keresztmetszeti vizsgálat módszerei

Kérdőíves alapú, országos keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk magyarországi orvosok és fogorvosok, valamint orvostan- és fogorvostan-hallgatók körében, a klinikai évfolyamokon. Klinikai évfolyamnak az általános orvostudományi karokon a 4.–6., a fogorvostudományi karokon a 3.–5. évfolyamot tekintettük. Az adatgyűjtés 2022. áprilisa és 2023. decembere között zajlott. A kérdőív 18 kérdést tartalmazott; a demográfiai adatokon túl a szájüregi daganatokkal kapcsolatos ismereteket, a diagnosztikai önbizalom szintjét, a szűrés gyakoriságát, a preventív tanácsadás gyakoriságát, valamint a szájüregi daganatokkal kapcsolatos oktatás elégségességére vonatkozó véleményeket és preferenciákat vizsgáltuk. A válaszokat binomiális és multinomiális logisztikus regressziós elemzéssel értékeltük, különös tekintettel arra, hogy az önbizalom, a tudás elegendőségének érzete és a szakmai csoport hogyan befolyásolja a szűrési és tanácsadási magatartást.

III.3. A klinikai esetbemutatás módszertana

A vizsgálat egy 63 éves nőbeteg esetét mutatja be, aki korábban vesetumor miatt esett át nefrektómián, majd később fájdalomtalan, noduláris elváltozás jelent meg a nyelvén. A daganat sebészi eltávolítása után a vese- és nyelv daganat szövettani vizsgálata is megtörtént. Széles körű immunhisztokémiai panelt alkalmaztunk, többek között a CD10, RCC-antigén, pancytokeratin, EMA és

vimentin markerek vizsgálatára. A molekuláris patológiai vizsgálatok során formalinnal fixált szövetmintákból DNS-t vontunk ki, és mikroszatellita-allélvesztés-vizsgálatot végeztünk, a *VHL* gén szekvenálásával kiegészítve. Célunk az volt, hogy megállapítsuk, vajon a nyelvi tumor áttétként, vagy újonnan kialakult primer daganatként értelmezhető-e.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. A retrospektív epidemiológiai vizsgálat eredményei

A vizsgálat során 338 200 új beteg klinikai adatait elemeztük, akiket 1960 és 2014 között láttak el a Szegedi Tudományegyetem Orális Medicina Tanszékén. Az adatok szerint 20 065 esetben került sor szájüregi daganat diagnózisára, ebből 9 482 jóindulatú, 5 438 praemalignus, és 5 145 rosszindulatú elváltozás volt. További 14 446 páciensnél egyéb szájnyálkahártya-betegséget diagnosztizáltak.

A praemalignus és rosszindulatú elváltozások együttesen az új betegek 3,1%-át tették ki. Az elemzés folyamatos és szignifikáns növekedést mutatott mindhárom elváltozástípus előfordulásában az évtizedek során. A jóindulatú daganatok előfordulása tizenötszörösére, a praemalignus elváltozásoké harmincszorosára, míg a rosszindulatú daganatoké huszonötszörösére emelkedett. A legmeredekebb emelkedés az 1970-es és 1990-es évek között volt megfigyelhető, a csúcscincidencia pedig 1986 és

2002 között jelentkezett. Ebben az időszakban a daganatos esetek aránya meghaladta a 10%-ot, és egyes években megközelítette a 30%-ot az összes új betegforgalmon belül.

Ezek az eredmények megerősítik, hogy a szájüregi onkológiai betegségek terhei jelentősen növekedtek Dél-Magyarországon, és alátámasztják az alkalmoszerű szűrések és a korai felismerés fontosságát.

IV.2. Az országos keresztmetszeti vizsgálat eredményei

A kérdőívet összesen 803 fő töltötte ki: 184 orvos, 164 fogorvos, 127 orvostanhallgató és 328 fogorvostanhallgató.

A szájüregi daganatokkal kapcsolatban minden csoportban közepes szintű ismeretek voltak jellemzők: a válaszadók átlagosan három helyes választ adtak meg a klinikai tünetek és a kockázati tényezők kategóriájában is. A dohányzás és alkoholfogyasztás mint fő kockázati tényezők széles körben ismertek voltak, míg a kevésbé nyilvánvaló tényezők (pl. krónikus irritáció vagy vírusfertőzések) kevésbé.

A fogorvosok és a fogorvostanhallgatók magasabb arányban végeztek szűrést, mint az orvosok vagy orvostanhallgatók. A diagnosztikai önbizalom és a szűrési aktivitás között világos összefüggés mutatkozott. A logisztikus regresszió szerint a diagnosztikai önbizalom és a tudás elegendő mivoltának szubjektív érzete erősebb mutatója volt a szűrési hajlandóságnak, mint a tényleges tudásszint.

Bár a résztvevők többsége elismerte saját hiányos tudását, csak kevesen mutattak komolyabb érdeklődést a további képzések iránt. Akik mégis érdeklődtek, azokra főleg az online tanfolyamok vagy írott anyagok preferenciája volt jellemző, miközben a személyes jelenlétet igénylő szemináriumokat és gyakorlati képzéseket kevésbé tartották vonzóknak.

Az eredmények rávilágítanak arra, hogy a tudás hiányos mivoltának észlelése nem feltétlenül jár együtt tanulási motivációval, és arra is, hogy az oktatásnak ezen a területen sem elég az ismeretátadásra szorítkoznia: gondot kell fordítani a gyakorlati készségek/jártasság és ezáltal a szakmai önbizalom fejlesztésére is.

IV.3. A klinikai esetbemutatás eredményei

A 63 éves nőbeteg a nyelv jobb oldalának hátsó részén elhelyezkedő fájdalommentes, noduláris elváltozással jelentkezett, hét évvel azután, hogy tisztasejtes vesetumor miatt nefrektómián esett át. Az anamnézis és a szövettani megjelenés alapján felmerült a lingualis áttét lehetősége.

A műtéti eltávolítást követően a szövettani vizsgálat tisztasejtes daganatot igazolt, enyhe sejtmag-atípiával és hyalinizált stromával. Az immunhisztokémiai vizsgálat EMA és pancytokeratin pozitivitást mutatott, de CD10, RCC-antigén és vimentin negatív volt – ezek a vesedaganatra jellemző markerek hiányoztak. A kép inkább a minor nyálmirigyek hyalinizáló tisztasejtes carcinomájának (HCCC) felelt meg.

A molekuláris vizsgálat során LOH-analízist és *VHL*-gén szekvenálást végeztünk mindkét daganaton. A *VHL* gén upstream szakaszán csak a vesetumorban találtunk allélvesztést, a nyelv elváltozásában nem. Mutáció egyik esetben sem volt kimutatható.

A klinikai, szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris eredmények összességében azt támogatták, hogy a nyelven megjelenő daganat egy ritka, második primer tumor volt, nem pedig áttét. A beteg három éven át tünet- és áttétmentes maradt.

Ez az eset rámutat arra, milyen fontos a komplex, multidiszciplináris diagnosztikai megközelítés a clear cell típusú daganatok esetén, különösen akkor, ha az anamnézisben már szerepel onkológiai előzmény. Emellett bővíti azon ritka esetek számát, ahol egymástól független, morfológiailag hasonló, de etiológiailag eltérő daganatok jelentkeznek metakron módon.

V. KÖVETKEZTETÉSEK

A bemutatott három vizsgálat eredményei alapján az alábbi következtetések vonhatók le, amelyeket a doktori értekezés új tudományos megállapításainak tekintünk:

A retrospektív intézményi adatokat feldolgozó epidemiológiai vizsgálat (Sonkodi és mtsai, 2016) alapján megállapítható, hogy a praemalignus és malignus szájüregi elváltozások előfordulása az elmúlt öt évtizedben jelentős növekedést mutatott Dél-Magyarországon. Ez a tendencia rávilágít a strukturált, másodlagos megelőzést célzó stratégiák szükségességére, és megalapozza az alkalomszerű (opportunistikus) szűrés bevezetésének indokoltságát, különösen a magas kockázatú populációkban.

Az országos keresztmetszeti felmérés (Novák és mtsai, 2025) eredményei azt mutatták, hogy a diagnosztikai önbizalom erőteljesebb előrejelzője a szűrési és preventív tanácsadási viselkedésnek, mint az objektív tudásszint. Bár az egészségügyi szakemberek és hallgatók többsége tisztában van saját tudásának hiányosságával, viszonylag kevesen érdeklődnek a további képzések iránt. Az általuk preferált oktatási formák (például online kurzusok) pedig nem feltétlenül alkalmasak a gyakorlati diagnosztikai készségek megerősítésére. Ezek az eredmények azt támasztják alá, hogy az oktatásnak túl kell mutatnia a pusztá ismeretátadáson, és gondot kell fordítania a

szakmai/klinikai önbizalom és döntéshozatali képesség fejlesztésére is.

A nyelv tisztasejtes carcinomáját bemutató eset (Novák és mtsai, 2012) kapcsán szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris genetikai módszerekkel sikerült igazolni, hogy a szájüregi elváltozás primer tumor volt, és nem áttét a korábban kezelt vesedaganatból. Tudomásunk szerint ez volt az első olyan angol nyelvű publikáció, amely két, hisztológiailag hasonló, de egymástól független tisztasejtes carcinoma metakron előfordulását dokumentálta a vese és a nyelv lokalizációjában. Az eset rávilágít a ritka nyálmirigy-daganatok diagnosztikai nehézségeire, és hangsúlyozza a multidiszciplináris megközelítés fontosságát a komplex onkológiai anamnézisű betegek kivizsgálása során.

V. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném kifejezni mély hálámat Sonkodi István professzor úrnak, témavezetőmnek, akinek iránymutatása és tudományos vezetése megalapozta e munka létrejöttét. Korai támogatása és bizalma elengedhetetlen volt tudományos pályám elindításához.

Őszinte köszönettel tartozom Dr. Antal Márknak, amiért a kutatások későbbi szakaszában felkarolta és támogatta munkámat, valamint a hosszú éveken át nyújtott szakmai mentorálásáért és barátságáért. Bátorítása és tanácsai felbecsülhetetlen értékűek voltak számomra.

Köszönettel tartozom Nagy Katalin professzor asszonynak a korai támogatásáért, valamint Piffkó József professzor úrnak, aki az Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika vezetőjeként sokat tett a kutatás előrehaladásáért.

Hálával emlékezem Dr. Seres Lászlóra is, aki első klinikai mentoraim egyike volt, és akinek útmutatása különösen meghatározó volt szakmai fejlődésemben.

Külön köszönöm Dr. Braunitzer Gábornak a publikációk és statisztikai elemzések során nyújtott folyamatos segítségét, valamint azt a tiszta gondolkodásmódot, amellyel mindig érthetővé és formálhatóvá tette közös ötleteinket.

Különösen hálás vagyok Iványi Béla professzor úrnak, akinek szaktudása és támogatása döntő szerepet játszott első elsőszerzős esetismertetésem megírásában – ez a mérföldkő jelentős hatással volt tudományos pályafutásomra.

Köszönet illeti a Szegedi Tudományegyetem Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinikájának valamennyi munkatársát, valamint a Fogorvostudományi Kar munkatársait – különösen Enginé Gyöngyösi Csillát – a mindennapi segítségükért és támogatásukért.

Végül, e dolgozat nem jöhetett volna létre feleségem, Csilla bátorítása, valamint gyermekeim, Mili és Pepe megértése és támogatása nélkül.