

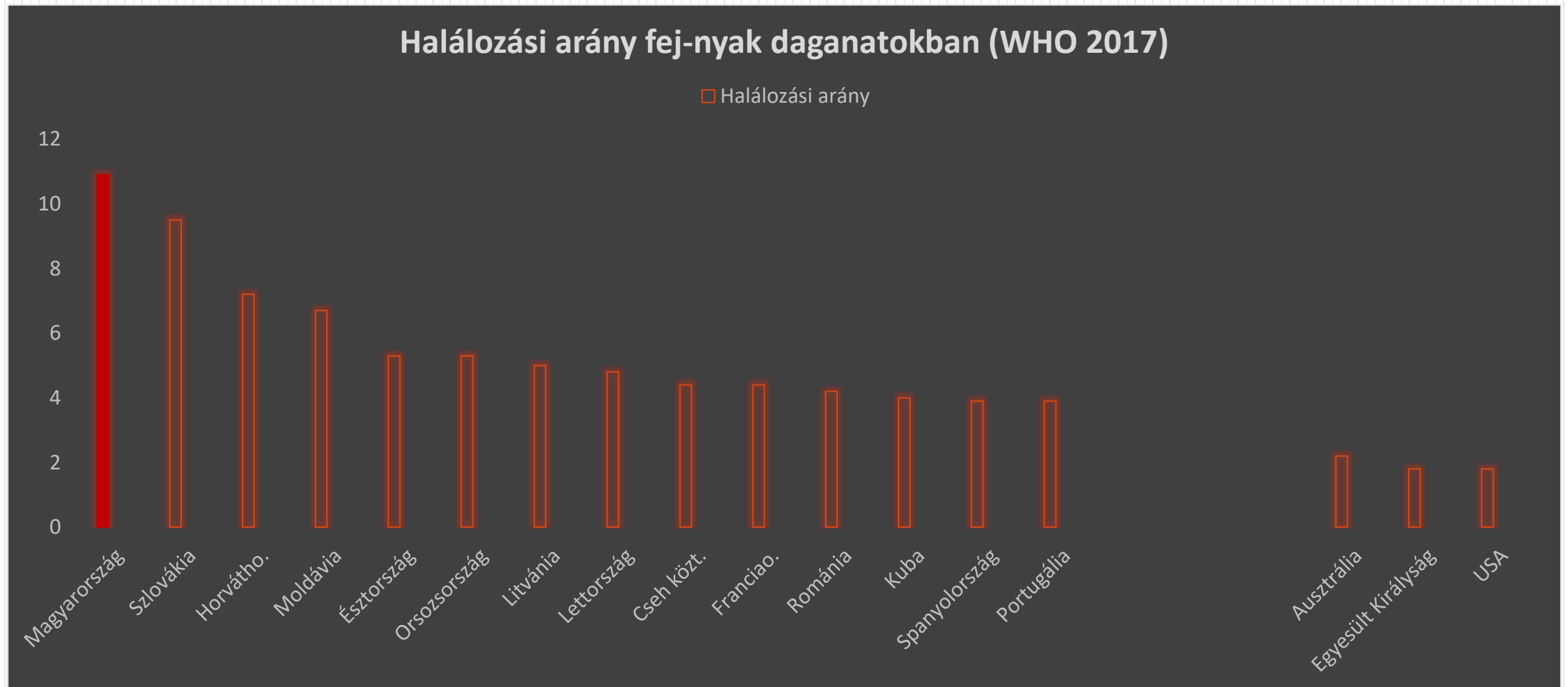
A szájüregi laphámrák prevenciójának mikrobiológiai és protetikai lehetőségei a fogorvosi gyakorlatban

Nagy Katalin

Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar

2020. Szept 28

A téma aktualitása



Az értekezés vázlatja

- Primér prevenció
 - A primer prevenció az egyén vagy a közösség egészségügyi problémáit okozó potenciális tényezők elkerülésére vagy megszüntetésére szolgáló intézkedések összességét jelenti.
- Szekunder prevenció
 - Feladata az egyes megbetegedések korai felismerése, ezáltal a gyógyítás és gyógyulás esélyének növelése.
- Tercier prevenció
 - a már kialakult kórállapotban koncentrálni a további állapotromlás kivédésére, illetve az érintett funkciók lehetőség szerinti optimalizálására

Primér prevenció (oktatás, prevenciós kampányok)

- Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karán elsőként került bevezetésre egy olyan új fogorvosképzési tantervi elem, amely a felnövekvő fogorvosgeneráció szerepére koncentrált a dohányzás, mint fő szájüregi daganatos etiológiai tényező visszaszorításában.

/International Tobacco and Health Research and Capacity Building Program (RFA-TW-06-006) *Wake Forest University*/

Antal M, Forster A, Zalai Z, Barabas K, Spangler J, Braunitzer G, **Nagy K.**: A video feedback-based tobacco cessation counselling course for undergraduates-preliminary results. *European Journal of Dental Education*. 2013;17(1):e166-72.

Szekunder prevenció

- Szükséges, hogy a fogorvosok tudatosan és rendszeresen végezzenek és szervezzenek szűrést, kimondottan az ajak- és szájüregi rákra hajlamosító állapotokra (erre egyébként kötelezettség is fennáll az *51/1997. (XII. 18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról*)
- Veszélyeztetett populáció !

Tercier prevenció

- Kutatói és klinikusi munkám során munkatársaimmal végig arra törekedtünk, hogy a gyakorlatba is átültethető, a betegek egészségét és életminőségét közvetlenül javító megoldásokat találjunk. Mindkét megközelítésben elsődlegesen a tercier prevenciós szintre koncentráltunk.

célkitűzések:

- I. **A mikrobiológia** terén a daganatos
 - A. szájüregi *mikroflóra leírásával* és ennek birtokában
 - B. célzott *antimikrobás* kezelésekkel törekedtünk a szövődmények és a következményes morbiditás kivédésére
 - C. A daganatfelszínen kolonizálódó sarjadzó-gombák vizsgálata

- II. **A protetikai rehabilitációval** terén a fej-nyak daganatos betegek
 - A. életminőségének javítása és ennek
 - B. mérhető kimutatása volt a célunk, a funkció és az esztétikum lehető legnagyobb mértékű helyreállításával

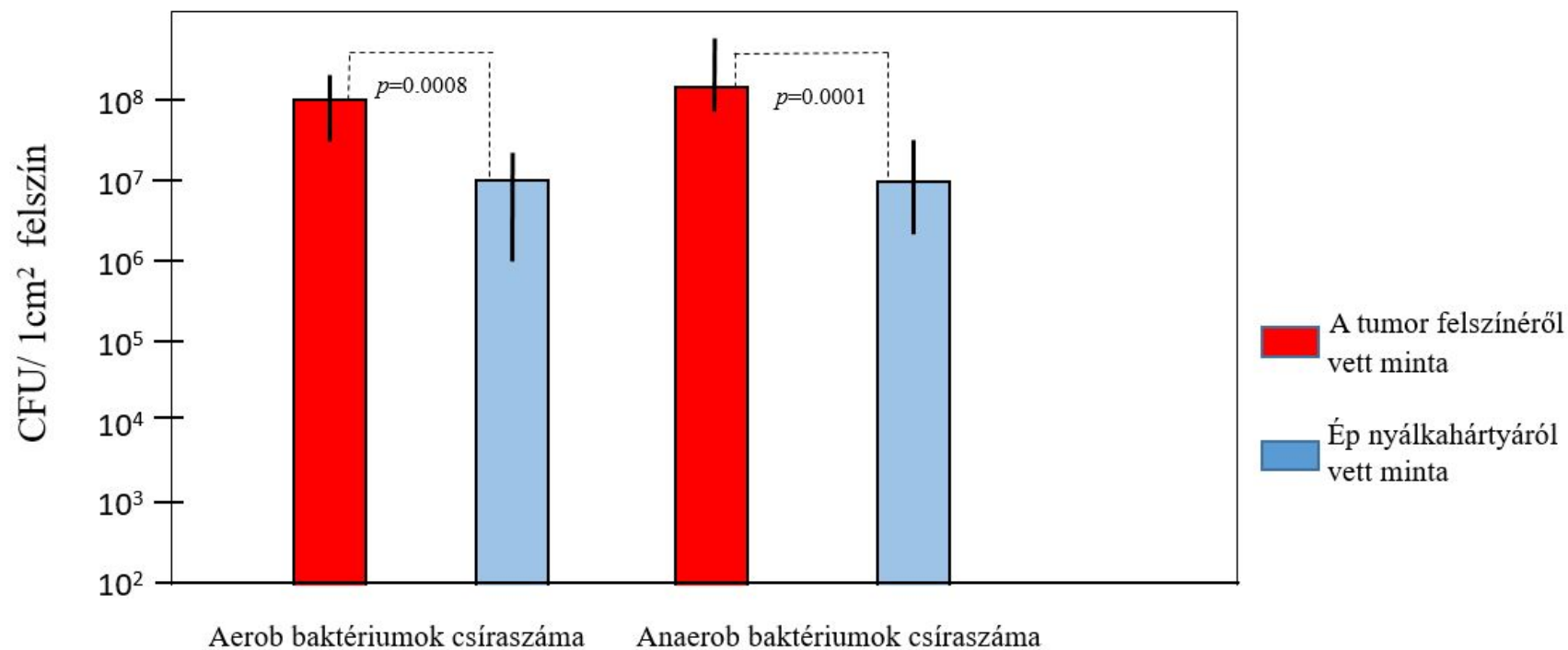
I/A Szájüregi daganatfelszín-mikroflóra vizsgálata

Megfigyeléseink alapján úgy döntöttünk, hogy a beteg tumor felületéről vett mintát ugyanazon egyén egészséges nyálkahártya felületéről vett mintával (aerob és anaerob csíraszám és az izolálható speciesek összetétele) hasonlítjuk össze.

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

I/A Szájüregi daganatfelszín mikroflóra vizsgálata (kvantitatív)

1. ábra. 21 szájüregi laphám carcinómában szenvedő beteg mintáinak tenyésztéssel kapott aerob és anaerob csíraszám átlaga a szórás feltüntetésével



I/A Szájüregi daganatfelszín mikroflóra vizsgálata (kvalitatív)

Tumorfelszínről és egészséges oldali nyálkahártyáról izolált aerob baktériumtörzsek 21 beteg esetében. A számok azt jelzik, hány esetben (hány betegnél) kerültek ezek a törzsek észlelésre. Kiegészítésként megjegyzendő, hogy 8 daganatfelszínről *Candida albicans* is kimutatható volt, de minthogy ez nem baktériumfaj, a táblázatba nem foglaltuk bele.

Species	Tumor	Kontroll
Gram-pozitív		
<i>Streptococcus</i> α -haemolyticus	21	21
<i>Streptococcus</i> β -haemolyticus	3	0
<i>Staphylococcus</i> spp. (koaguláz neg.)	15	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	9
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	7
Gram-negatív		
<i>Haemophilus influenzae</i>	14	11
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	4
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1
<i>Neisseria</i> spp.	13	20
<i>Branhamella</i> spp.	2	3

I/A Szájüregi daganatfelszín mikroflóra vizsgálata

Tumorfelszínről és egészséges oldali nyálkahártyáról izolált anaerob baktériumtörzsek 21 beteg esetében. A számok azt jelzik, hány esetben (hány betegnél) kerültek ezek a törzsek észlelésre.

Species	Tumor	Kontroll
Gram-pozitív		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	21	20
<i>Lactobacillus</i> spp.	12	8
<i>Actinomyces</i> spp.	11	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	9	1
<i>Clostridium</i> spp.	5	1
Gram-negatív		
<i>Veillonella</i> spp.	18	9
<i>Fusobacterium</i> spp.	14	1
<i>Prevotella</i> spp.	11	2
<i>Porphyromonas</i> spp.	9	0
<i>Bacteroides ureolyticus/gracilis</i>	8	2
<i>Capnocytophaga</i> spp.	1	0

I/A Szájüregi daganatfelszín mikroflóra vizsgálata

A fenti kutatási eredményeink tehát rámutattak arra, hogy a laphámrák jelenléte a szájüregben

- Jelentősen megváltoztatja a helyi mikroflórát (különös tekintettel a *Candida* fajok és a különféle anaerob baktériumfajok proliferációját)
- Következményesen
 - helyi szövődményeket és különféle életminőséget rontó hatásokat (pl. halitosis) okoz
 - Szisztémás következményekkel is járhat [Newman, 1996] Fokális góc

A mikroflóra helyileg alkalmazott kezelése kedvezően befolyásolhatja az életminőséget

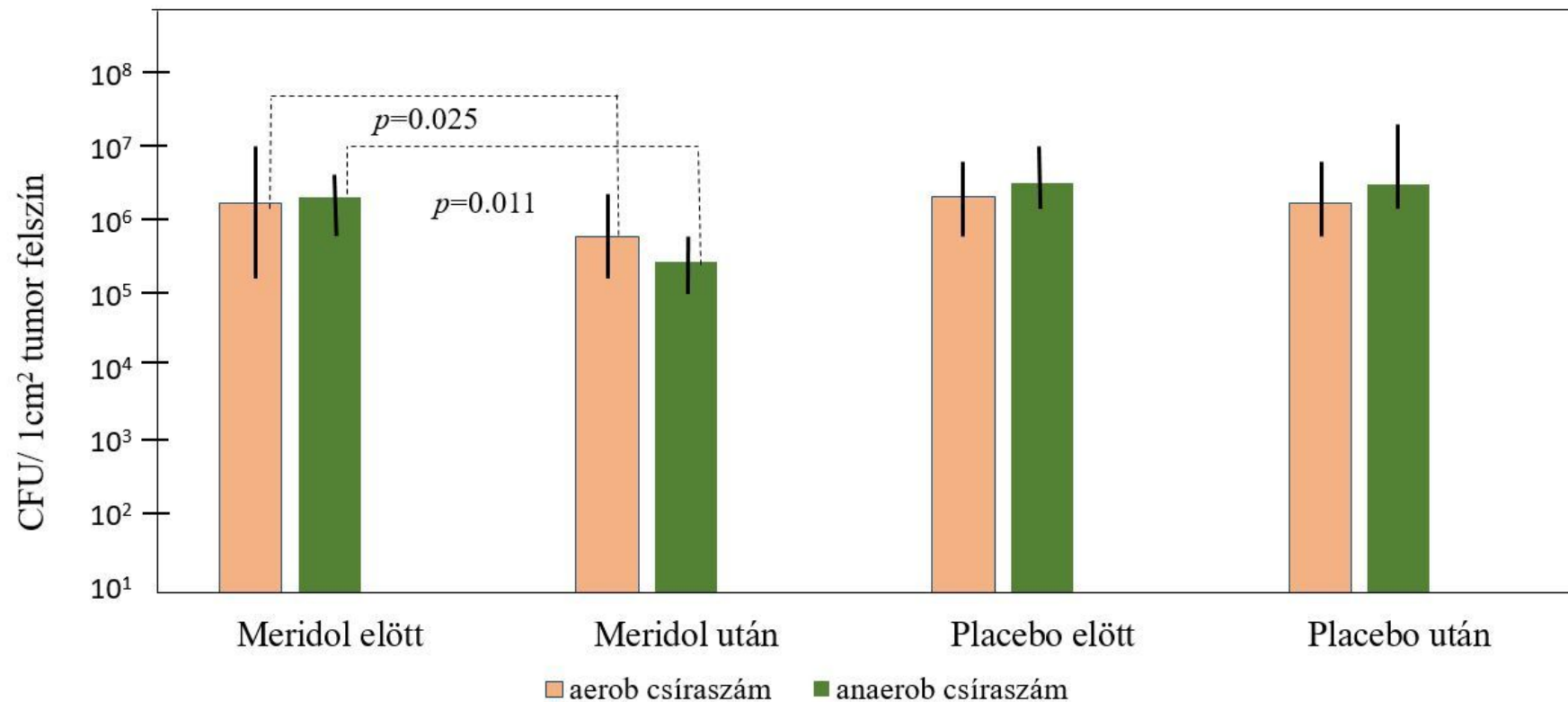
I/B Szájüregi daganatfelszín antimikróbas kezelése

Alkoholmentes aminfluorid-tartalmú szájvíz használatát vizsgáltuk. Az eredményesség értékeléséhez mikrobiológiai vizsgálatokat végeztünk, nyomon követtük betegeink klinikai állapotát és figyelembe vettük a szubjektív tüneteket is.

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

I/B Szájüregi daganatfelszín antimikróbás kezelése

2. ábra. 5-5 laphám carcinomás beteg 1 cm² tumor felszíni mintájának aerob és anaerob csíraszám változása Meridollal és placeboval történő öblögetés hatására



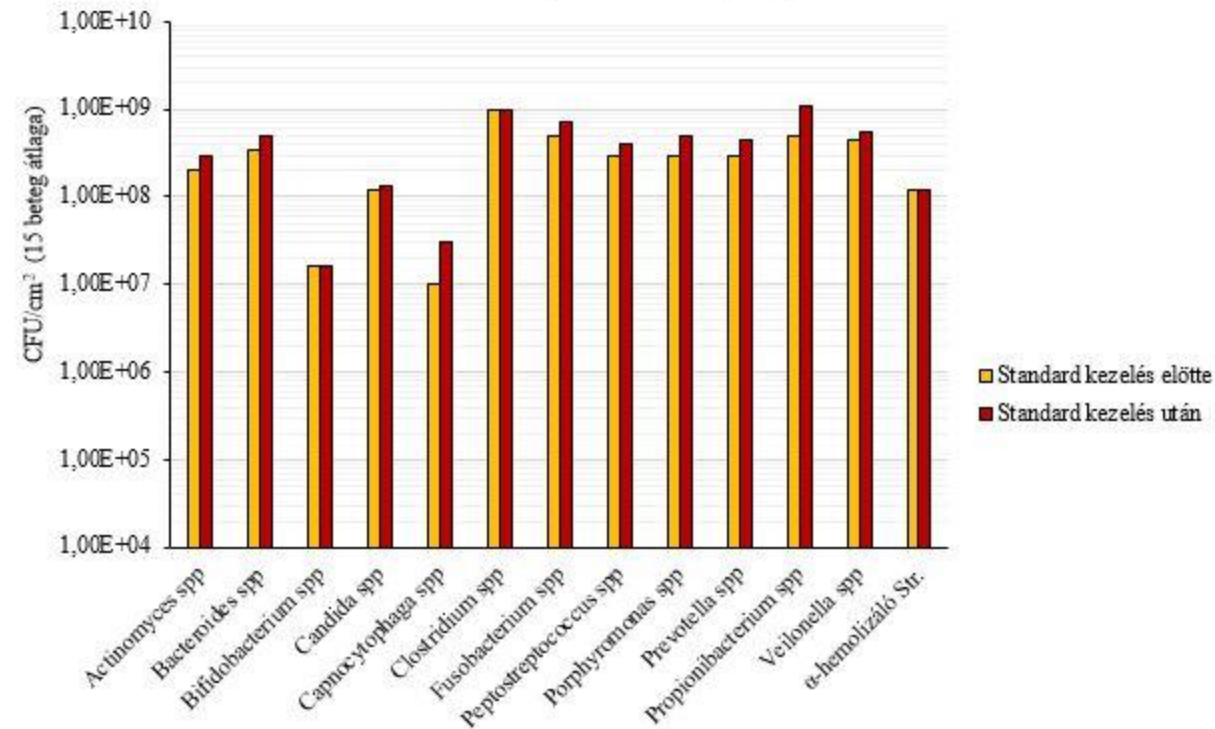
I/B Sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidázzal (Bioténe)

30 paciens, besugárzott és ulcerált nyálkahártya felszínének 1 cm²-ről vett minta bakteriológiai vizsgálata az előzőekkel megegyező módszerek alkalmazásával

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.

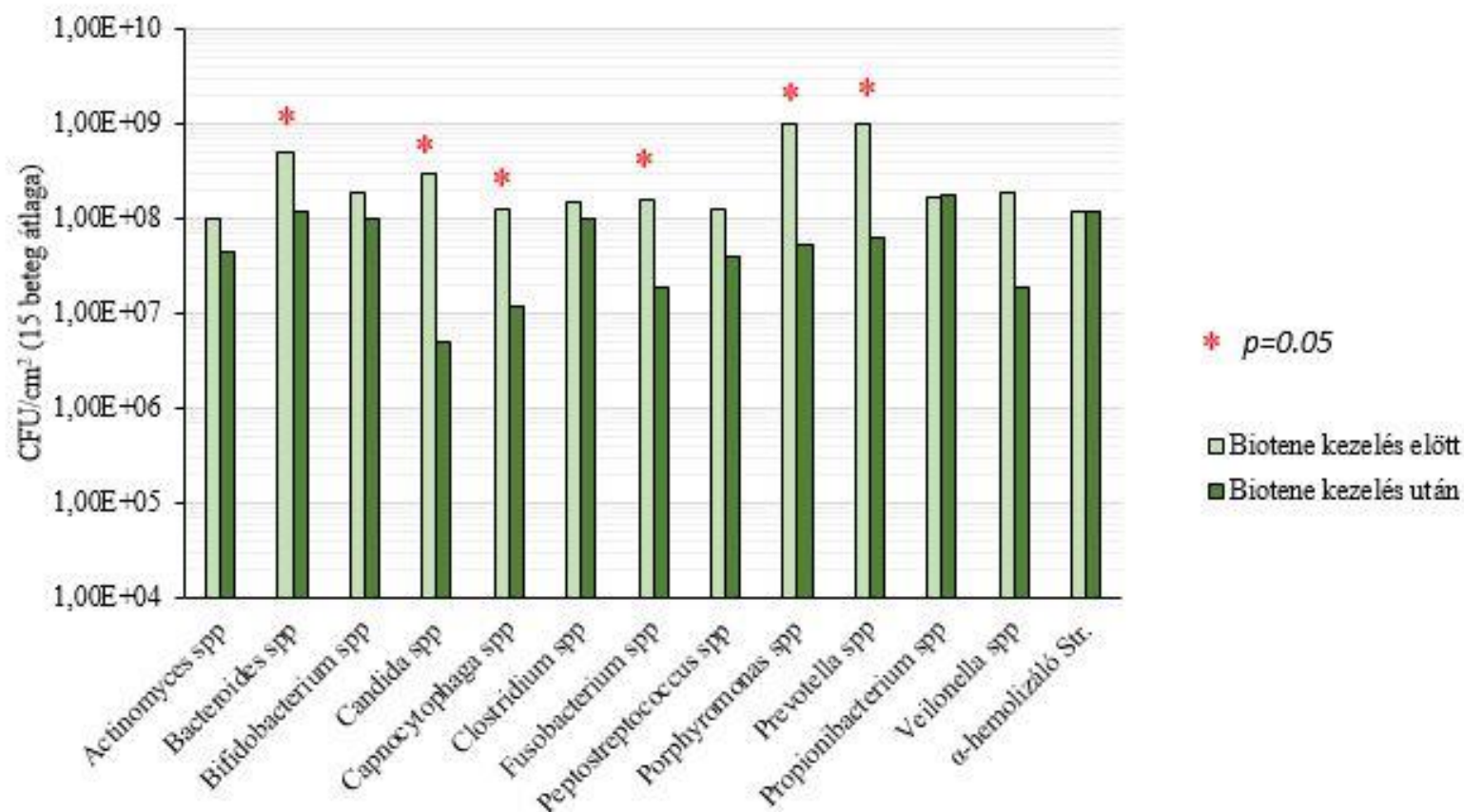
I/B Sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidázzal (Bioténe)

3. ábra. Különböző genusba tartozó baktérium / gomba speciestek átlag csiraszáma standard kezelés előtt és után (kontroll csoport)



I/B Sugárterápiát követő xerostomia és mucositis kezelése laktoperoxidázzal(Bioténe)

4. ábra Különböző genusba tartozó baktérium / gomba speciesek átlag csiraszáma
Biotene kezelés előtt és után (teszt csoport)



I/C A daganatfelszínen kolonizálódó sarjadzó-gombák vizsgálata

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

I/C A daganatfelszínen kolonizálódó sarjadzó- gombák vizsgálata

Csoport		Pozitív, n (%)	Negatív, n (%)
Kontroll (n=40)	eredeti minta	3 (7,5)	37 (92,5)
	Subculture	12 (30)	28 (70)
Beteg (n=20)	eredeti minta	10 (50)	10 (50)
	Subculture	18 (90)	2 (10)

Genus	Izolátumok száma (%)	
	kontroll (n=12)	beteg (n=22)
<i>Candida</i>	10 (83,3)	15 (68,2)
<i>Rhodotorula</i>	-	2 (9,1)
<i>Saccharomyces</i>	-	2 (9,1)
<i>Kloeckera</i>	-	1 (4,5)
egyéb (pontosan nem azonosított)	2 (16,7)	2 (9,1)

I/C Candida fajok lipáz és proteáz aktivitásának vizsgálata

Az egészséges és a beteg nyálkahártyáról nyert izolátumok extracelluláris enzimatis aktivitása (MALDI-TOF)

		lip+	lip-	prot+	prot-	lip+/prot +	lip+/prot-	lip-/prot+	lip-/prot-
Kontroll (N=40)	N	13	27	15	25	6	7	9	18
	%	32,5	67,5	37,5	62,5	15	17,5	22,5	45
Beteg (N=140)	N	53	87	66	74	37	16	29	58
	%	37,86	62,14	47,14	52,86	26,43	11,43	20,71	41,43

A terciér prevenció protetikai lehetőségei

A túlélés idejének és a túlélők számának növekedése



túlélés minősége



életminőség (QOL)

QOL (WHO definíció)

- „nem csupán a betegség hiánya, hanem teljes fizikai, mentális és szociális jóllét,” (1947)
- „az egyén életben elfoglalt helyzetének percepciója, életének kulturális és értékrendszeri összefüggésében, céljainak, várakozásainak, normáinak és bizonytalanságainak viszonylatában”(jelenleg)

Arc-defektusok

- Esztétikai
 - láthatóság
- Funkcionális
 - Beszéd
 - Nyelés
 - Táplálkozás
 - Nyálfolyás
- Psychés (a fentiek következményeként)



QOL

Paciens-fotók felhasználása

NYILATKOZAT

Kijelentem, hogy fertőző betegségben
(AIDS, Hepatitis, TBC) nem szenvedek.

.....
(beteg/törvényes képviselő)

Hozzájárulását kérjük ahhoz, hogy Önről Önt fel nem ismerhető módon ábrázoló fénykép és/vagy videofelvétel készüljön, s az különösen oktatási, kutatási, tudományos célból felhasználásra, nyilvánosságra hozatalra kerüljön. Tájékoztatjuk, hogy hozzájárulásának megadása önkéntes.

A felvétel elkészítésének célja a Szegedi Tudományegyetem, illetve annak közalkalmazottai oktatási, kutatási, tudományos tevékenységének támogatása. A fénykép-, videofelvétel készítésére, felhasználására, azzal kapcsolatos műveletek végzésére a Szegedi Tudományegyetemen, valamint az adatfeldolgozó érdekkörébe tartozó személyek jogosultak. Ön az SZTE Fogorvostudományi Karhoz intézett írásbeli nyilatkozatával kérhet tájékoztatást képmásának felhasználásáról, valamint tiltakozhat képmásának kezelésével szemben.

.....
(beteg/törvényes képviselő)

Arc-defektus pótlás a 80-as évek elején Mo-on



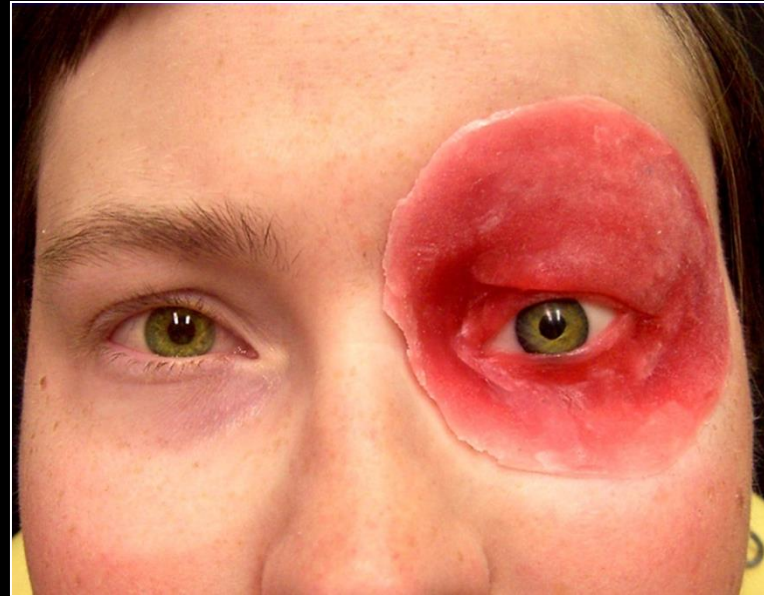
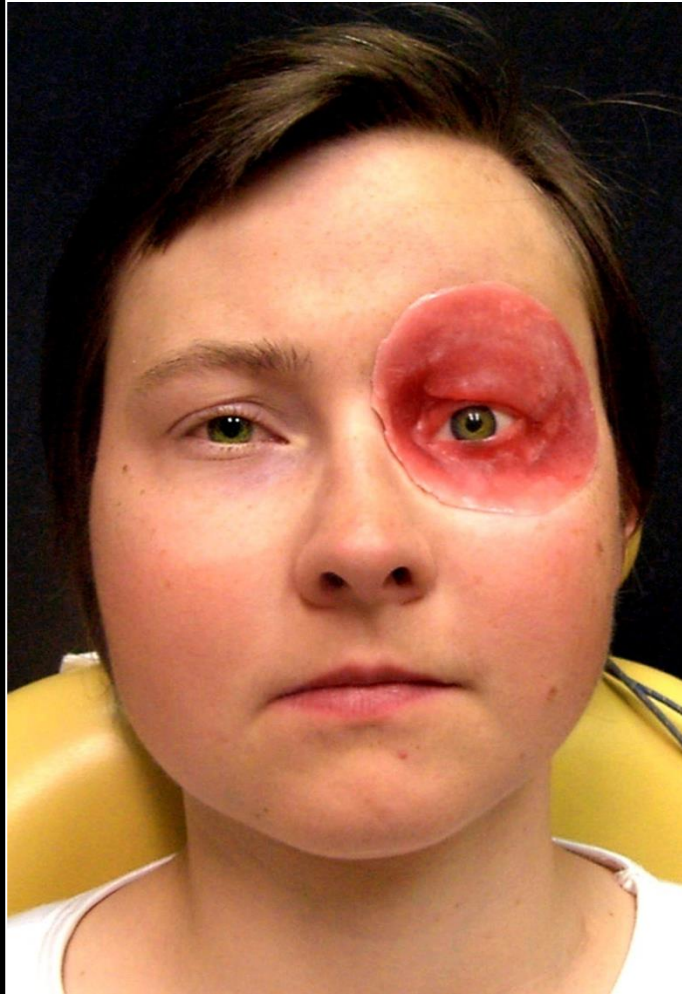














Nagy, K, Kiss, E., Erdei, C., Oberna, F., Fejérdy, P., Márton, K., Vajó, Z. (2008)
Complex care by multiple medical and dental specialists of a patient with
aggressive Gorlin-Goltz syndrome. *Postgrad Med J*, 84: 330-332.

NASAL DEFECTS



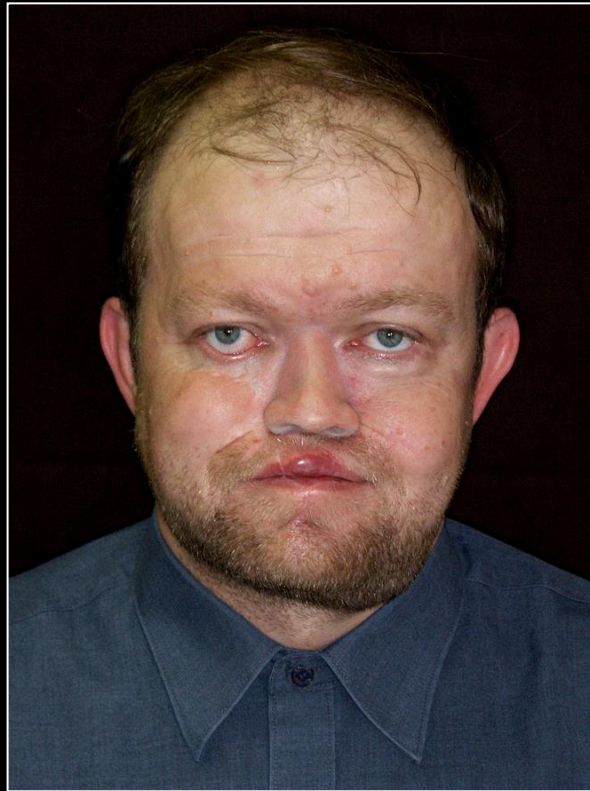
NASAL DEFECTS



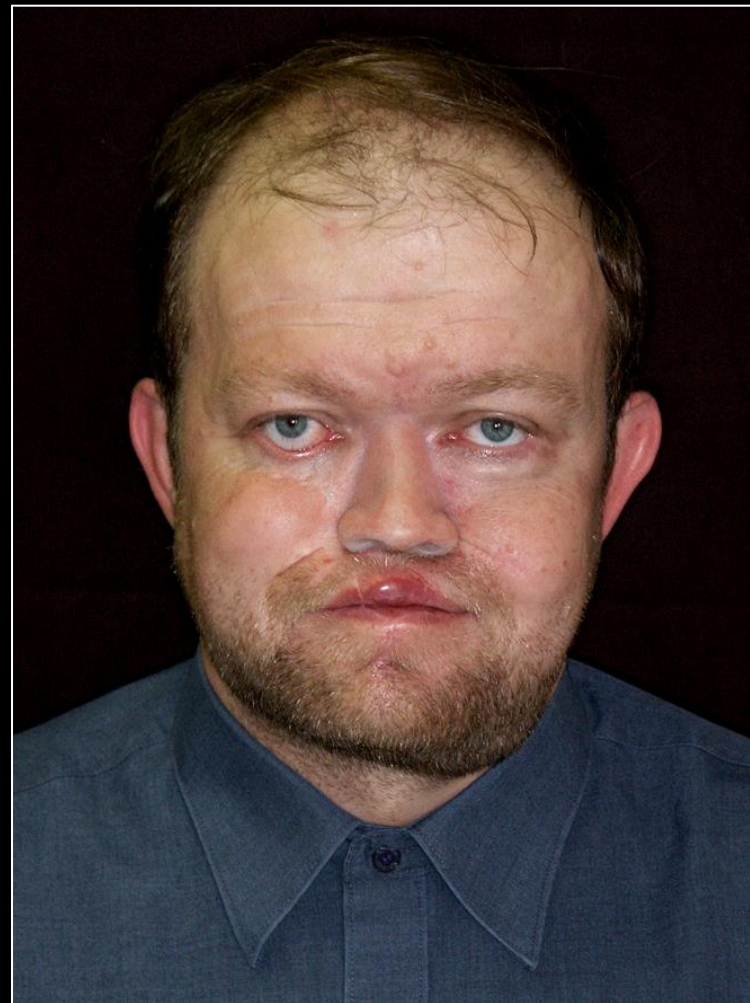
NASAL DEFECTS



NASAL DEFECTS



NASAL DEFECTS



A fej-nyak daganatos betegek protetikai rehabilitációjának hatása az életminőségre

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.

A fej-nyak daganatos betegek protetikai rehabilitációjának hatása az életminőségre

- 1994 és 2010 között az SZTE FOK-on sebészi tumorterápiát követő protetikai rehabilitációban részesült betegek közül **92** volt elérhető
- Közülük 12 paciens nem kívánt részt venni a vizsgálatban
- **80** paciens vontunk be

A vizsgált populáció alapvető epidemiológiai jellemzői

		n(%)
Nem	férfi	53 (66,25%)
	nő	27 (33,75%)
Kor a kezelés idején (években)	<40	9 (11,25%)
	40-49.9	18 (22,5%)
	50-59.9	26 (32,5%)
	60-69.9	19 (23,75%)
	>70	8 (10%)
Dohányzás	igen	60 (75%)
	nem	20 (25%)
Alkoholfogyasztás	igen	45 (56,25%)
	nem	35 (43,75%)

A vizsgált populáció onkológiai jellemzői

Kategória		n (%)
Tumorlokalizáció	Maxillaris és mandibularis gingiva	36 (61,02)
	Nyelv	6 (10,17)
	Szájfenék	12 (20,34)
	Arc (szem, fül, orr)	3-1-1 (5,08-1,7-1,7)
Kezelés típusa	Műtét	15 (25,4)
	Radioterápia	2 (3,39)
	Műtét radioterápiával	35 (59,32)
	Műtét kemoterápiával	2 (3,39)
	Műtét, besugárzás és kemoterápia	5 (8,47)

Az alkalmazott protetikai módszerek

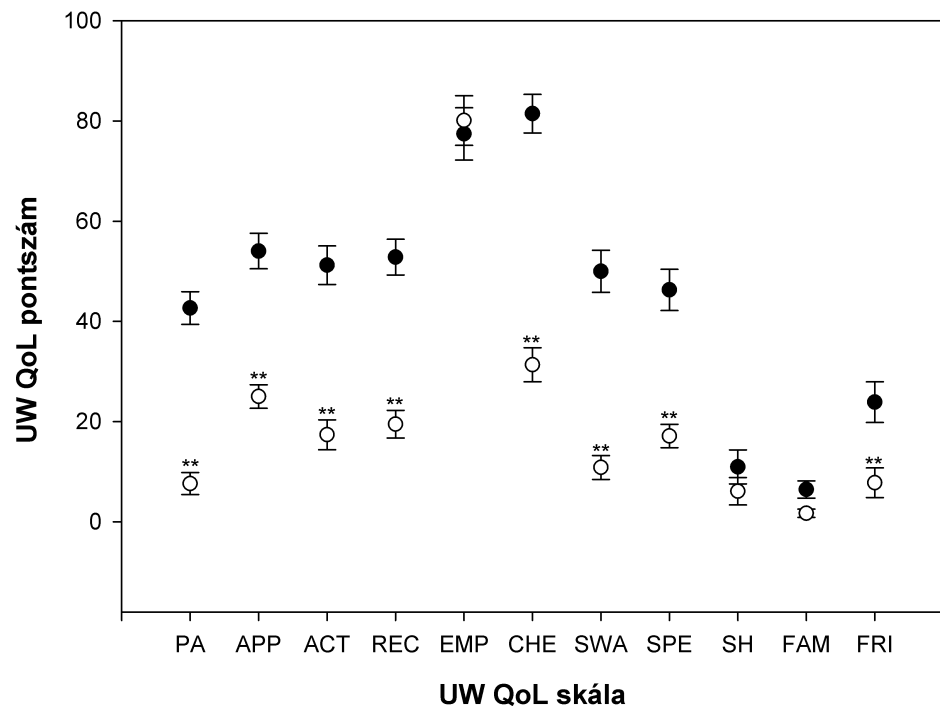
Típus	n (%)
Obturátor protézis	14 (12,5%)
Teljes kivehető protézis (alsó és/vagy felső)	32 (28,57%)
Implantátumon elhorgonyzott kivehető protézis	23 (20,54%)
Kombinált protézis	28 (25%)
Híd (rögzített protézis)	3 (2,7%)
Szem építés	7 (6,25%)
Orr építés	2 (1,8%)
Fül építés	3 (2,7%)
Teljes szám	112 (100%)

Az életminőség (QOL) mérése

- UW QOL
- EORTC H&N35
- Két alkalommal történt kitöltés
 - Tumor-therápia után, rehabilitáció előtt
 - Rehabilitáció után 6 hónappal

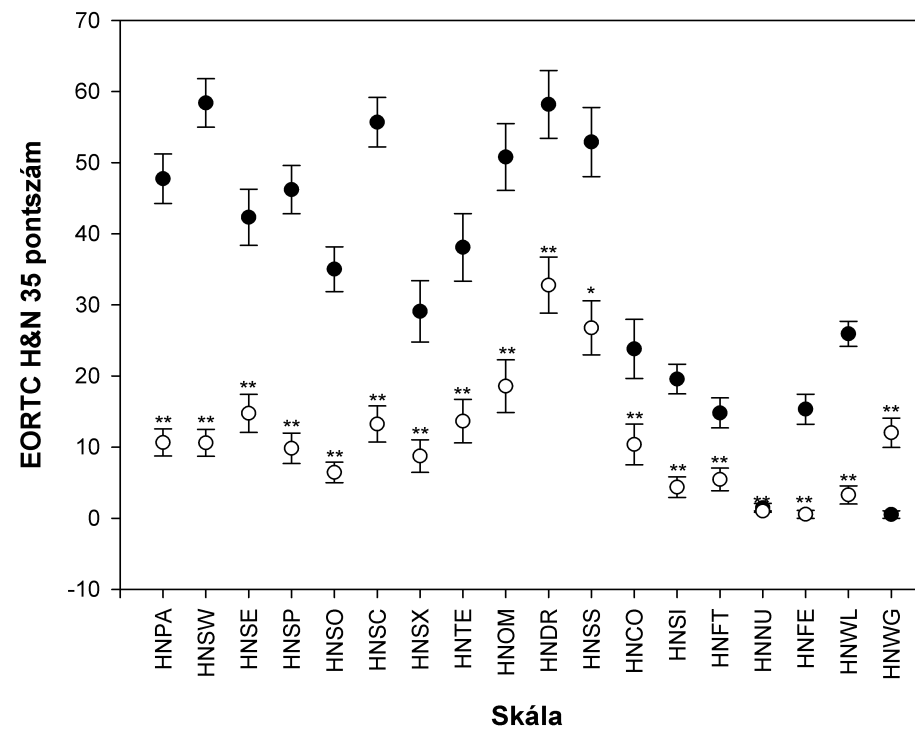
Eredmények

UW QoL



Rágás, nyelés, beszéd, baráti kapcsolatok, aktivitási szint növekedés ($p < 0,001$)

EORTC H&N 35 QoL



Nyelés, szájszárazság, társas kapcsolatok, szájnýtás, fájdalom ($p < 0,001$)

Eredményeink összesítése alapján a maxillo-faciális protetikai rehabilitáció

- Hazai viszonylatban először végeztünk ilyen jellegű tanulmányt
- Intraoralis **és** extraoralis rehabilitációban részesülő fej-nyaki rákban szenvedők **kezelés utáni és rehabilitáció utáni** életminősége javul
- Nemcsak a kieső fizikai készségeket állítja helyre, de mélyre ható, pozitív változásokat idéz elő a betegek életminőségének egészét tekintve is (ennek minden személyes és egészség-gazdasági vonatkozásával)

összefoglalás (I.)

1. Elsőként végeztünk átfogó **mikrobiológiai vizsgálatot** annak érdekében, hogy jellemezzük a szájüregi 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 *Veilonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces* és *Clostridium* (anaerob), valamint a *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* és *Streptococcus* (aerob) nemzettségek 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.
Fentieket összefoglaló tanulmányunk mára az irodalomban meghatározó hivatkozási alappá vált.

Az eredmények összefoglalása (II.)

5. Megmutattuk, hogy a szájüregi laphámrák **szövődményeinek 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 **laktoperoxidáz**-tartalmú szájhygiénés termékek kúraszerű használata a **sugárterápiát követően szignifikánsan csökkenti** a potenciális kórokozók számát, különösen 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.

Az eredmények összefoglalása (III.)

8. Igazoltuk, hogy a fej-nyak régió daganatai miatt műtéten átesett betegek életminősége megfelelő protetikai rehabilitáció hatására az életminőség egészét tekintve szignifikánsan javul