

## TUMOROS SEBEK PATOFIZIOLÓGIÁJA

*Pathophysiology of malignant wounds*

Furka Andrea<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Centrum, Onkológiai Osztály, Miskolc

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Gyakorlati Módszertani és Diagnosztikai Intézet, Klinikai Radiológiai Intézet Tanszék, Miskolc

**ÖSSZEFOGLALÓ** – A tumoros sebek az onkológiai betegek majdnem 5%-ánál jelentkeznek, ami az életminőséget rendkívüli módon rontja. A várható túlélés ilyenkor jelentősen lerövidül. A tumoros sebek kialakulásában az immunreakciók megborult egyensúlya játszik szerepet, ugyanúgy, mint a betegség progressziójában. Ezen folyamatok megértése segíthet a tumoros sebek ellátásában, a mechanikus sebellátás szemlélete mellett.

**Kulcsszavak:** tumoros sebek patofiziológiája, gyulladás, daganatos mikroenvironment

**SUMMARY** – Malignant wound may develop up to 5% among oncology patients, that dramatically affects quality of life. The expected survival is then significantly shortened. An upset balance of immune responses plays a role in the development of malignant wounds, as does the progression of the disease. Understanding these processes can help in the treatment of tumor wounds, in addition to an approach to mechanical wound care.

**Key words:** malignant wound, pathophysiology, inflammation, cancerous microenvironmental

### Definíció, epidemiológiai adatok

Minden olyan sebet, amely valamely rosszindulatú daganatos betegséggel és/vagy annak kezelésével összefüggésben alakul ki, tumoros sebnek nevezünk. A National Cancer Institute (NCI) adatai szerint az összes daganatos beteg közel 2,7-4,4%-ánál alakul ki malignus seb. Fontos megjegyezni, hogy ezek az adatok a fejlett országok rákregisztereinek adatait tükrözik, a fejlődő országokban ennél lényegesen rosszabb a helyzet. A várható élettartam jelentősen lerövidül, amikor a malignus kifeléyesedett sebek megjelennek. Az átlagos túlélés ilyenkor körülbelül 6-12 hónapra tehető (1).

Jellemző a tumoros sebekre az, hogy kezelés nélkül progrediálhatnak, a környezetük struktúrákat destruálják, így a perifériás idegeket is érintik, emiatt igen nehezen tolerálható fájdalom alakul ki, mindemellett gyakran

véreznek, bőséges bűzös váladékozással járnak. Spontán gyógyulás nem szokott bekövetkezni, a beteg életminőségét az általa okozott kellemetlen tünetek miatt hátrányosan befolyásolja.

### Klasszifikáció

A különféle daganatok változatos malignus sebeket eredményezhetnek. Leggyakrabban az emlő területén (49%), a nyaki régióban (21%), mellkasfalán (18%), végtagokon (17%), genitáliákon (17%), fejen (13%) és 2%-uk egyéb területen alakul ki (1). Csoportosításuk igen nehézkes, elsősorban azért, mert minden egyes daganatos seb az egyedi molekuláris profil miatt individuálisan jelenhet meg. Didaktikusan az alábbiak szerint lehet csoportosítani.

### Primer bőrdaganatok

Kezelés nélkül kifeléyesedhetnek vagy a betegség progressziója során az aktív onkoterápia ellenére is exulcerálódhatnak.

- A *melanoma malignum* stádiumbesorolásánál már a kisebb méretű elváltozásoknál is jelentősége van a

#### Levelezési cím:

Dr. Furka Andrea,  
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Centrum;  
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.  
Telefon: +36 30 250 2831.  
E-mail: furka@bazmkorhaz.hu

kifekélyesedésnek. Mind a klinikai, mind a patológiai TNM-meghatározásnál megkülönböztetik az ulcerációt, ezt „b”-vel jelölik, például cT1b, az a melanoma, amely vastagsága vékonyabb, mint 0,8 mm, de kifekélyesedés már megfigyelhető. A kifekélyesedés mérete, azaz egyáltalán jelen van-e, vagy kisebb, mint 5 mm, esetleg nagyobb, mint 5 mm, az ötéves túlélésre jelentős hatással van. Más tanulmányok szerint a dermist destruáló tumor legnagyobb átmérője és a kifekélyesedett rész legnagyobb átmérőjének hányadosa, azaz az aránya is fontos prognosztikai faktor. Ezenkívül fontos prognosztikai tényező az invázió mélysége, amelyet *dr. Wallace Clark* nyomán több mint 40 éve használunk. Ugyanígy fontos az LDH szintje, amely a IV. stádiumú melanománál független prediktor a progressziómentes és átlagos túlélésre; a primer tumor mitotikus aránya, ami az AJCC 7. kiadásáig a T kategória meghatározásához is szempont volt; a kedvezőbb prognosztikát jelző tumort infiltráló lymphocyták (TIL) kiterjedése és intenzitása, amely szerint lehet lymphocytasivatag, nonbrisk és brisk TIL, amelyek az utóbbi időkből az immunterápiák fókuszba kerülése miatt kerültek előtérbe; a lymphovascularis invázió jelenléte, amely elsősorban kedvezőtlen prognosztikai faktor; a neurotropizmus, amely elsősorban a desmoplastikus melanomára jellemző és lehet perineuralis vagy endoneuralis megjelenésű, esetleg neuralis transzformáció, ami a lokális kiújulásra való hajlamot jelezheti, ezáltal szélesebb excízió és adjuváns sugárterápia igényét prediktálja. A szövettani altípusok, a mutációk jelenléte, például BRAF, is különböző prognosztikai és prediktív értékkel bírnak (2).

- A *basocellularis carcinoma* a leggyakoribb rosszindulatú bőrdaganat, amelynek kialakulása elsősorban napfénykárosodott bőrterületeken jellemző. Tekintettel a lassú növekedésre, igen jól kezelhetők, azonban ennek ellenére is találkozunk igen elhanyagolt, kifekélyesedett formákkal, amelyek a környező struktúrákat is erodálhatják. Amennyiben kuratív célú műtét már nem megoldható, akkor sugárterápia vagy szisztémás célzott gyógyszeres kezelés jön szóba, mint például a

Sonic-Hedgehog-jelátvitelt gátló kezelések, vagy a közeljövőben már az immuncheckpoint inhibitorok is elérhetőek lesznek.

- A *spinalioma*, a *laphámcarcinoma* kevésbé agresszív, mint a melanoma, azonban áttétképzésre hajlamos. Etiológiáját tekintve az ionizáló sugarak, a kémiai anyagok, mint például kátrány és arzénszármazékok, a humán papillomavírus is szerepet játszhat. Kezelésében elsődleges a műtét, azonban sugárkezelés is szóba jön, ezek sikertelensége esetén szisztémás kezelés javasolt, újabban immunterápiával.

- *Merkel-sejtes carcinoma*, amely igen ritka bőrdaganat, a bőrben lévő neuroendokrin sejtekből alakul ki, emiatt igen agresszív viselkedésű.

- *Bőrfüggelék-carcinomák* szintén ritka bőrdaganatok, amelyek hajlamosak a lokális kiújulásra, és a parenchymás szervekbe adnak gyakran áttétet.

- Terápiarezisztens *bőrlymphomák* is hajlamosak a kifekélyesedésre, drámai lymphoedemát okozva, amely tovább rontja a mikrokeringést.

- *Gyógyszer indukálta bőrdaganatok* viszonylag ritkán fordulhatnak elő. Elsősorban jelátviteli utakat blokkoló terápia alkalmazása után alakulhat ki, például a BRAF-gátlók tartós használatát követően úgynevezett „cornu cutaneum” alakulhat ki, amely malignizálódhat. Ebben az esetben a MEK-út vonal aktiválódik és indítja be a túlburjánzást. Tartósan immunszupprimáltaknál is megfigyelték a bőrdaganatok gyakoribb előfordulását, emiatt rendszeres dermatoonkológiai kontrolljuk is javasolt félévente-évente. A tüdőtranszplantáltaknál körülbelül háromszoros, míg a vese- és májtranszplantáltaknál mintegy kétszeres a laphámrákok kialakulásának a kockázata. Maga a jelenség az úgynevezett „tumor immun escape” jelenséggel magyarázható (3). A hematológiai betegeknek, a CLL-es betegeknek megközelítőleg 8-10-szer gyakoribb a másodlagos laphámrákok megjelenése.

### **Direkt bőrre terjedő kifekélyesedő tumorok**

Vannak olyan daganatok, amelyek direkt a bőrre terjednek, például a T4b emlőrák, amely a dermisig terjed, vagy a T4d emlőrák, amely a klasszikus gyulladáshoz kapcsolódó nyirokerek inváziójával. Gyakori a gáton elhelyezkedő lokálisan előrehaladott daganatok bőrre áterjedése, például anális carcinoma, vaginából kiinduló daganatok. Colostoma és ureterostomák környezetében is kialakulhat daganatos burjánzás, amely a sztómaszákok biztonságos felhelyezését nehezítik és az életminőséget negatívan befolyásolják. Nagyobb áttétes nyirokcsomó-konglomerátumok a nyaki vagy inguinális régióban hajlamosak a bőrt infiltrálni, sipolyok alakulhatnak ki, bőséges bűzös váladékozással. Ugyanez a jelenség előfordulhat belszeri daganatok esetén is, a hasfal vagy a mellkasfal érintettségekor, általában a terminális állapotban szokott jelentkezni. A malignus sipolyok az addig is kellemetlen gyulladást tovább

### **Legfontosabb megállapítások**

- A végstádiumú daganatos betegek közel 5%-ában alakulhat ki tumoros seb.
- A tumoros sebek jelenléte negatívan befolyásolja az életminőséget.
- A mechanikus szemléleten kívül a gyulladáshoz kapcsolódó szerepének megértése mellett lehet komplexen ellátni a tumoros sebeket.
- A tumoros sebek ellátása multidiszciplináris és interdiszciplináris feladat.

fokozzák, számos célzott daganatellenes kezelés felüggesztését vonják maguk után, például VEGF-gátlók kontraindikáltak ez esetben, így az addig hatásos kezeléstől való elesés gyors progresszióhoz vezethet, behatárolva a várható túlélést. Lágyrész-szarkómák gyors progressziójakor is előfordul a bőrinfiltráció.

### Bőrmetasztázisok

Bizonyos daganatok hajlamosak a bőrbe áttétet adni. Az összes bőrdaganat 2%-a metasztatikus folyamat. Bőrmetasztázis leggyakrabban az emlőráknál, tüdőráknál, veseráknál, vastagbélráknál, melanománál, valamint leukémiáknál fordul elő. Magyar szerzők a „seed and soil” hipotézis alapján megállapították, hogy a daganatok mikrokozonyete milyen predomináns hatással van a metasztatizálásra, leírták az összefüggéseket: a szervspecifikus patomechanizmust, beleértve az adott szerv vérellátását, a dermatomaspecifikus beidegzést, valamint az immunológiai és fejlődési faktorokat [4]. A melanomák esetében lehet megfigyelni a korábbi bőrsérülésekbe vagy bőrhegekbe történő célzott áttét-képzést.

A bőrmetasztázisok igen sokféle bőrgyógyászati kór-képet tudnak utánozni, azaz egy daganatos betegnél a szokatlan bőrtünetekből javasolt mintát venni, amennyiben a konvencionális bőrgyógyászati kezelésekre nem reagálnak.

Irodalmi ritkaságként meg kell említeni a *port site metasztázisokat*, amely endoszkópos műtéteket követően alakulhat ki a hegvonalban, ennek magyarázata lehet a tumoros sejtek megtapadása, amelyek a megemelkedett intrakavitális nyomás gyors csökkentése által „kisodrótak”. Ma már a steril endobag alkalmazása mellett ennek esélye is minimalizálható.

## Tumoros sebek patofiziológiája

### A gyulladás szerepe a tumoros sebek kialakulásában

A normális sebgyógyulás egy igen összetett dinamikus folyamat, amely, ha zavart szenved, akkor kóros sebgyógyulásról beszélünk. Ha a neoplasztikus folyamatokkal összefüggésben borul meg az egyensúly, akkor tumoros sebek alakulhatnak ki, amelyek a krónikus sebeknek egy speciális fajtái. Mind a strukturális, mind a funkcionális torzulások malignizálódáshoz vezethetnek. Ilyenkor a *krónikus gyulladás* – amely a daganatképződésben is fontos szereppel bír – triggerelheti a malignus sebek burjánzását, mivel a pontosan szabályozott gyulladásos kaskádok diszregulálódnak [5].

A *kozonyeti hatások*, mint például hipoxia, DNS-károsító anyagok, a daganatból felszabaduló kemokinek segítik a protumor gyulladásos sejteinek odavándorlását. Egérkísérletes modellel bizonyították, hogy gyulladásos faktorokat a tumor közelébe injektálva tumor-

növekedést és áttétképződést észleltek, valamint rezisztens tumoros sejtek szaporodtak fel [6]. Daganatos ossejtet először hematológiai kórkepekben írtak le, majd számos szolid tumorban is azonosítottak: emlőrák, agydaganatok, prosztatarák, hasnyálmirigyrák, melanoma és vastagbélrák. A daganatos sejtek epigenetikai stimulusokra, gyulladásra vagy stresszhatásra dedifferenciálódhatnak, azaz rendkívül érzékenyek a mikrokozonyeti változásokra. Magasabb tumoros sejt-szám rosszabb prognózist jelent. Neoadjuváns kezelést követően az eltávolított specimemben azonosított magas tumoros sejt-szám korai relapsust jelenthet, rövidebb kumulatív betegségmentes túlélést prognosztizál. Ilyenkor az epithelialis mesenchymalis tranzíció során felszabaduló fehérjék promótálják az áttétképződést. Egyre több evidencia van arra, hogy ezek a tumoros sejtek ráadásul kemo- és sugárrezisztensek. Számos mechanizmus felelős ezért: ATP-kötő kazetta transzporter túlzott expressziója, a multidrugrezisztens transzporterek upregulációja, valamint a DNS-hiba-javítás fokozott képessége. A tumoros sejtmarkerek fokozott jelenléte a neoadjuváns kemoterápia hatástalanságát prediktálja. Sajnos ezek a sejtek sugárterápiára is rezisztensek különböző szabadgyök-fogók expresszáldódása révén. In vitro kísérletekben sugárterápia indukálta daganatos sejt-újraprogramozást figyeltek meg, amelyek a rezisztenciát jelzik előre [7].

A daganatokra jellemző, hogy a rapid növekedésük kapcsán sejtpusztulás alakulhat ki, amely lehet a centrális részeken spontán hipoxiás tumornekrózis, míg az oxigenizált stromális határon a stromaerekből felszabaduló citotoxikus ágensek hatására apoptózis vagy egyéb sejthalál jelentkezhet. Továbbá az aktív onkoterápia hatására is nekrózis alakul ki, amely szintén tumoros gyulladást generál. A tumoros exudátumok „circulus vitiosus”-ként további folyamatokat indukálhatnak [5]. Amennyiben a stromaerek okklúziója bekövetkezik, a nekrózis miatt alakulhat ki tumoros seb, amelynek gyógyulási potenciálja az avascularisatio miatt kétséges, továbbá a felszabaduló gyulladásos elemek a mikrokozonyetben promótálhatják a progressziót.

A *krónikus irritáció*, a hám folyamatos regenerációja, reparációja miatt krónikus gyulladáshoz vezet, amely megváltoztatja az extra- és intracelluláris miliót, a homeosztázist és ezáltal malignus transzformáció alakulhat ki. A regenerációs kapacitás megborul, mivel a kiváltó ok nem szűnik meg és ezáltal a szabályozás is zavart szenved, majd az így létrejövő molekuláris defektek miatt fibrosis és daganatképződés jelentkezhet. A helyzetet tovább súlyosbítja az, hogy a sebgyógyulásnál neoangiogenezis is beindul, az ehhez szükséges neovascularizációt elősegítő faktorok is felszaporodnak, ezáltal egy „circulus vitiosus” alakul ki, beindul a daganatos stromaképződés és a tumoros burjánzás is. A krónikus gyulladásban jelen levő klasszikus sejt elemek, mint lymphocyták, macrophagok és a kisebb arányban részt vevő leukocyták beszűrik a kritikus területet, biztosítva a

citokinek, kemokinek és egyéb növekedési faktorok termelését [5, 8]. Krónikus gyulladást mikrobiális ágensek is okozhatnak, például baktériumok, vírusok, paraziták. Napjainkban az egyik legtöbbet vizsgált a humán papillomavírus, amelynek daganatindukáló hatása felfedezéséért 2008-ban az orvosi Nobel-díjat *Harald zur Hausen* kapta, noha a teóriát 1976-ban írta le először.

Napjainkban felvetődik a *Covid-19-fertőzés potenciális karcinogenetikus hatása*. A koronavírusok régebb óta ismertek, de bioinformatikai modellszámításokkal nem nyert bizonyítékot, hogy hajlamosíthatnak malignus transzformációra. A SARS-CoV-1 vírus direkt képes kötődni a pRb és p53 tumorszuppresszorokhoz, ezáltal feltételezik, hogy a SARS-CoV-2 is hasonlóan viselkedhet. Azaz elvi lehetősége van a karcinogenezisre, amennyiben perzisztáló fertőzés áll fenn, de ehhez még hosszú távú megfigyelések szükségesek [9].

Manapság a kutatások fókuszába került a *mikrobiom*, megfigyelték ugyanis, hogy bizonyos daganatoknál más és más a bél mikroflórája, feltételezve azt, hogy a bélflóra komplexitásának megváltozása, a diszbiózis kialakulása hat a szervezet működésére, potenciálisan daganat kialakulására sarkallhat, és ezáltal felvetődik az a lehetőség is, hogy a baktériumflóra módosítása is hathat a tumorok viselkedésére, azaz újabb távlatokat nyitnak a daganatkutatásokban, kezelésében. Elsősorban emlőráknál, tüdődaganatoknál, colorectalis carcinomáknál, petefészekráknál, hasnyálmirigyráknál, melanomában és agydaganatoknál folynak intenzív kutatások [10]. Diszbiózis nemcsak a daganatok kialakulásában, hanem a krónikus sebek kialakulásában is jelentőséggel bír. A korábban adott antibiotikumok a normálflórát diszregulálják, így patogén kórokozók könnyebben felülfertőzhetik a malignus sebeket.

A *környezeti ártalmak* közül közismert az UV-sugárzás, amely a dermis struktúráit, elsősorban az elasztikus rostokat destruálja, ami nemcsak a bőr korai elöregedéséhez vezet, hanem a daganatformációnak is kedvez, legjellemzőbb a melanoma malignum és a basocellularis rák kialakulása szoláris keratosis talaján. A fibroticus szövetek kevésbé ellenállóak, így a malignus sebek könnyebben kialakulhatnak a daganatos sejtek inváziója által.

Az *autoimmun betegek* körében sokkal gyakrabban alakulhatnak ki rosszindulatú daganatos betegségek, ugyanakkor kiemelendő az is, hogy az immunszuppresszív gyógyszerek használata elnyomhatja a szervezet védekezőképességét a kóros sejtklonok eliminálásának tekintetében, így autoimmun betegek között ugyanúgy gyakrabban fordulnak elő malignus betegségek, mint a transzplantáció miatt hasonló célú kezelésben részesültek között. Számos gyógyszer kifejezetten bőrrák kialakulására hajlamosít [3], amelyről korábban már szó esett.

A *daganat indukálta gyulladás* megfigyelése, mint öngerjesztő folyamat, intenzív kutatások alapját képe-

zik. Nemcsak a tumorsejtek, hanem az őket körülvevő mikrokörnyezet is hatással van a lokális destrukcióra, a metasztatizálásra, azaz összességében a progresszióra. A daganat mikrokörnyezetében fellépő gyulladás is elősegíti a tumor agresszivitását, terápiarezisztenssé válását azáltal, hogy a daganatos sejtek dedifferenciálódnak és egy úgynevezett tumoros őssejtfenotípussá alakulnak [11, 12]. Fontos a daganatok mikrokörnyezetének jellemzésére a tumor indukálta immunreakció erőssége is, valamint ennek jellege és sejtösszetétele. Jelenleg ezeket nem numerikusan vizsgálják, hanem osztályba sorolással. Digitális képanalízissel jellemzik a lymphocytainfiltráció meglétét. Mai tudásunk szerint prognosztikus szereppel bír vastagbélrákban, Merkel-sejtes carcinomában, valamint emlőrákban is.

### Gyulladásos citokinek

A legtöbb gyulladáshoz vezető citokin, amely a normális sebgyógyulás gyulladáshoz vezető fázisában expresszálódik, jelen van általában a tumorok mikrokörnyezetében. Ezek a citokinek szabályozzák a sebgyógyulást azáltal, hogy számos fejlődési útvonalat aktiválnak. Ugyanez a folyamat hathat a daganat növekedésére is, a környező struktúrák inváziójára, így a daganatos sebek kialakulására is [5, 8, 11].

Az *IL-1 $\beta$*  a szöveti károsodás során leghamarabb felszabaduló citokin, amelyet a sérüléskor kialakuló thrombocytáaggregációt indukál. Ugyanakkor a gyulladáshoz vezető sejtes elemek a sérülés helyén feldúsulnak. Az *IL-1 $\beta$*  stimulálja további citokinek felszabadulását, mint például *IL-6* és *IL-8* az *NF- $\kappa$ B* függő szignáltranszdukciós útvonalon. Ennek a két citokinnek a megemelkedett szintje eredményezi a *STAT3* [signal transducer and activator of transcription] foszforilációját és nukleáris aktivizációját. A *STAT3* kulcsfontosságú szabályozója azoknak a géneknek, amelyek mind a szöveti reparációban, mind a daganat progressziójában vesznek részt. Az *IL-1 $\beta$* , *IL-6* és *IL-8* exponenciálisan megemelkedik a normális sebgyógyulás kezdeti fázisában és a normális sebgyógyulás során csökken a szintje a reepithelialisatio során. Ugyanakkor megfigyelték azt is, hogy számos kórképben emelkedett a szintje, mint például rheumatoid arthritisben, diabetes mellitusnál, szív-ér rendszeri betegségekben és szepszisben is. Számos tanulmány foglalkozik az autoimmun kórképek és a daganatos betegségek együttes előfordulásával. Emlőrákban az emelkedett *IL-6*- és *IL-8*-szint rosszabb prognózist jelent. Amennyiben blokkolni lehet az *IL-8*-receptor-kötődést és a *STAT*-aktivációt, akkor a daganatnövekedést is meg lehetne fékezni. Ilyen megfontolásból, amennyiben autoimmun kórképben szenvedő betegnél emlődaganat jelentkezik és célzott *IL*-ellenes kezelést kap (például tocilizumab, ami egy humanizált anti-*IL-6*-receptor-antitest), azt mindenképp célszerű folytatni [5].

Az *IL-6* a macrophagokat vonzza a sebgyógyulás hely-

színére és a reepithelisációban van kiemelt szerepe. IL-6 knock out egerekben a sebgyógyulás ideje akár háromszorosa is lehet a normálisnak. A daganatos mikro-környezetben a magasabb IL-6-szint pozitív feed-back révén tovább emeli az IL-6-szintet, amelyet a tumor-asszociált macrophagok, a tumorasszociált dendritikus sejtek, mesenchymalis őssejtek és tumorőssejtek szabadítanak fel. Ráadásul az IL-6 és STAT3-szignál őssejt-transzformációhoz is vezethet, azaz a tumorőssejtek dedifferenciálódhatnak.

Az IL-8 pedig a gyulladást vonzza szintén a sebgyógyulás területére, illetve a tumoros mikro-környezethez.

Mind a daganatsejtek, mind az őket körülölelő stromasejtek termelnek IL- $\beta$  és IL-18 citokineket, amelyek az inflammaszómákat indukálják, amelyek NOD-szerű receptorfehérjékből, kaspáz-1-ből és ASC-proteinekből épülnek fel. A tumoros gyulladást további citokinek emelkedett szintje is fenntarthatja, mint például a kolóniastimuláló faktorok, a GM-CSF és G-CSF, a neovascularisatio triggerre, a VEGF, vagy az IL-3 és IL-6, amelyek a STAT3 transzkripciósi faktort aktiválják, ami kóros proliferációhoz vezethet. Szintén ezt a jelpályát aktiválja a myeloid sejtek által termelt TGF- $\beta$  és IL-22. A TNF- $\alpha$  a leukocyták által termelt domináló citokin pedig az NF- $\kappa$ B jelpályát aktiválja. Ugyanakkor a tumoros sejtek is termelnek gyulladást fokozó proteineket, például S100A8, A9 vagy a TGF- $\beta$ . A gyulladást kemokinek is fokozzák a hatást, például a CCL2, 17, 22 vagy a CXCL1, 8, 12 vagy 13. A felsorolt citokinek és kemokinek gyulladást elősegítő sejteket vonzanak a területre, illetve képesek blokkolni a daganatellenes immunválaszt is [8, 11, 12]. Ugyanakkor az itt említett gyulladást elősegítő citokinek felelősek a tumoros sebek gyors progressziójáért is az upregulált folyamatok révén.

### Gyulladást elősegítő sejtek

A tumoros gyulladást során specifikus effektor sejt elemek jelennek meg, amelyek citokineket, fehérjéket, kemokineket termelnek, inflammaszómák képződnek. Több jellegzetes sejtípust azonosíthatunk a daganat gyulladást elősegítő mikro-környezetében. A CD33+/CD14+ myeloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSC) a myeloid őssejtekből érlelődnek, amelyek akár megállhatnak a differenciációban, de tovább alakulhatnak daganatasszociált macrophagokká (TAM) vagy dendritikus sejtekké is, amelyek gátolják az antigéndependens daganatellenes immunválaszt. A tumorasszociált macrophagok döntő többsége CD163+ M2 típusú szöveti macrophag, amelyek az immunválaszt leállító funkcióval bírnak, kisebb hányaduk M1 típusú immunválaszt serkentő típus, azonban a tumoros mikro-környezeti

citokinek által megzavarva tovább differenciálódhatnak CD169+ sejtekké, T-sejt-receptort expresszálhatnak, MARCO mátrixreceptort fejezhetnek ki, esetleg IFN-gamma-szekretálóká válhatnak, azaz a daganatellenes immunválaszt megakadályozzák [5, 11].

A daganatos gyulladást és immunválaszt elősegítő hatásokat túl az effektor sejtek szabad gyököket is termelnek, például a ROS, amely mutagén lehet. Ugyanakkor a citokinek jelentős része, mint a TNF, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-13, TGF- $\beta$  aktivációdependens citidin-deaminázokat tud indukálni a hámsejtekben, amelyek szintén mutációkat tudnak okozni. Mindemellett számos citokin és mediátor a HIF transzkripciósi faktort is indukálhatja, ami az MMR-gének kifejeződését blokkolja, azaz ezzel gyengíti a DNS-hiba-javító képességet, ilyenek például a TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PGE2, ROS. Maga a krónikus gyulladást és a citokinek a p53 tumorszuppresszort is elnyomhatja, így a homológ rekombinációs hibajavítás károsodik és az apoptotikus hajlam is csökken a hámsejtekben. Az itt bemutatott gyulladást elősegítő sejteket indukálhatja a karcinogén genetikai károsodásokat, azaz a daganat, valamint a tumoros sebek kialakulását elősegíthetik [5, 11, 13].

Az adipociták szerepe nemrégiben került a kutatók figyelmébe. Régi megfigyelés, hogy az obesitas számos daganattal társulhat, például emlőrák, endometriumrák, prosztatarák. Az elhízás során számos zsírsejt hipertrofizál és elpusztul, ami gyulladást eredményez. Az ide vezénylő macrophagok fagocitálják az elpusztult zsírsejteket, amik ezután egy koronaszzerű alakzatot (crown-like structure, CLS) vesznek fel. Ezek a képződmények jellegzetesek a zsírszövetben tárolódó hormonfüggő daganatoknál [14]. A jelenlétük rosszabb kimenetelt jelent, ugyanis a hormonális hatások szisztémásan is jelentkeznek, így a daganattól távol is kialakulhat gyulladást, ami a daganatos őssejtek megtapadását segítheti. Ezenkívül adipokineket is termelnek, amelyek ugyanúgy, mint a sebgyógyulásban részt vevő citokinek, direkt módon hathatnak a tumoros sejtek növekedésére, azaz az adipociták is a tumorigenezist szolgálják a gyulladást elősegítő révén. A 2-es típusú diabetes mellitusban ismert tény a kóros sebgyógyulás, amelyet újabban a preadipocita prekursorainak szempontjából is vizsgálunk. A bőrben levő adipociták is képesek a sebgyógyulás és gyulladást elősegítő folyamata során myofibroblasttá transz-differenciálódni. Másik érdekes megfigyelés, hogy az adipociták szintén részt vehetnek a mikrobák elpusztításában, ugyanis a károsodott adipogenezis növeli a sebgyógyulás kockázatát [14].

### Differenciálódási utak

A sebgyógyulás során számos differenciálódási útvonal reaktiválódik, ugyanolyanok, mint az embriogenezis

során a sejt- és szövetfejlődéskor. A proliferatív fázis kezdetén aktiválódnak ezek az útvonalak, és a daganat mikro környezetében az immunsejtek által szintén ezek az utak aktiválódnak. Megfigyelték, hogy az emlőrák-tumor-összejteknel aktiválódó proliferációs és túlélési útvonalak is hasonlóak, ugyanezek biztosítják az angiogenezis stimulációját és a metasztázisképződést is. A Sonic-Hedgehog-, a WNT-útvonal, a TGF- $\beta$ -aktiválódás, a NOTCH-szignál-transzdukció a legjelentősebb a daganatképződés és -invázió szempontjából, így a tumoros sebek kialakulásának szempontjából is [7, 8, 15].

A *Sonic-Hedgehog*-útvonal aktiválódása felelős a basocellularis carcinoma kialakulásáért, inoperabilitás és sugárterápiára alkalmatlan esetekben törzskönyvezték ezt az útvonalat blokkoló gyógyszert. Egyéb, bőrből kiinduló daganatoknál is azonosították szerepét, továbbá a prosztataráknál, hasnyálmirigyráknál, emlőráknál és agytumoroknál is felfigyeltek aktiválódására. Docetaxel alkalmazása után emlőrákos betegeknél megfigyelték a tumoros összejt-transzformációt ezen útvonal aktiválódása révén. Jelenleg további kutatások alapját képezi ennek a klinikumban való alkalmazhatóságát illetően [15].

A *WNT-szignál* aktivációja szintén rossz prognosztikai értékkel bír emlőrákban, ugyanis a normális emlőben levő sejtek transzformálódhatnak tumorossejtté, ugyanakkor szintén a radiorezisztenciát is jelzi. Az effektív sugárterápiás dózis leadása után a „survivin” szintje megemelkedik a WNT/ $\beta$ -katenin szignál révén és ez teszi lehetővé a tumoros összejtek túlélését [15].

A *TGF- $\beta$  supercsalád* számos tagját először daganatos sejtekben ismerték fel, mint ahogy neve is jelzi: tumor growth factor, majd később kimutatták szerepét fiziológiás folyamatokban is, mint például embrionális fejlődés, normális immunválasz és sebgyógyulás: szerepe van az angiogenezisben is, gyulladásos sejtek infiltrációjában, fibroblastproliferációban és a sebösszehúzó-dásban [11]. Többféle sejt tudja szekretálni, például vérlemezkék, macrophagok, endothelsejtek, keratinociták és fibroblastok, de az extracelluláris mátrix megbomlásakor is felszabadulhatnak. Emlőrákos betegek magas TGF- $\beta$ -szintje a metasztázisképződést jelzik előre. Amennyiben a TGF- $\beta$ -szignált sikerül gátolni, az az IL-8 indukálta tumorossejt terjeszkedését is képes gátolni, ezáltal a kemoterápiára érzékenyíti. A TGF- $\beta$ -útvonal közel 90%-ban diszregulálódik a HPV-asszociált méhnyakrákoknál. Ennek gátlása jelentős lehet, mivel jelenleg nincs standard kezelési algoritmus másodvonaltan a rekuráló és/vagy metasztatikus cervixdaganatoknál. Az epeúti rákoknál az epithelialis mesenchymalis tranzió bizonyított szereppel bír a tumorprogresszióban és gyógyszer-rezisztencia kialakulásában [7, 15].

*NOTCH-szignál*-útvonal a normális embrionális fejlődésben az angiogenezisért felel. A sebgyógyulásban is az érújdonképződéssel vesz részt. Ugyanakkor kereszt-kapcsolatban van a Sonic-Hedgehog- és WNT-útvonallal is, mindegyik a progenitor sejtek proliferációjában

vesz részt. Az érett bőrben a Notch1 expressziójának csökkenése tumoros burjánzáshoz vezethet, azáltal, hogy a bőrben sebgyógyulásszerű folyamatok indulnak be, amelyek növelik a gyulladást és ezáltal daganatképződés alakul ki. Ugyanezt figyelték meg onkohematológiai kórképekben és bizonyos szolid tumoroknál is, például vastagbélráknál, tüdőráknál, hasnyálmirigyráknál és emlőráknál. [Az utóbbi „basal-like” tripla negatív fenotípusnál rövidebb betegségmentes túlélést és rosszabb prognózist észleltek, amennyiben a Notch1-szint magas volt.] A NOTCH-gátlás a jövőben számos daganatnál a terápia része lesz, mivel kifejezetten a tumorossejtet célozza, érzékenyíti a kemo- és sugárterápiára.

### *Daganatos stroma szerepe*

Az extracelluláris mátrix, vagyis a daganat mikro környezetete direkt módon tudja befolyásolni a prognosztikát. Kisiklott szignálútvonalak által kóros kollagén-depozit termelődik, ami további gyulladásos folyamatokat triggerel, elsősorban a TGF- $\beta$ -útvonalon keresztül. A kollagén rostoknak a kereszt-kötését szabályozza a lizil-oxidáz (LOX), amely gyakorta diszregulálódik és szerepet játszik a metasztatizálódási folyamatokban. A kereszt-kötött, merev mátrix ösztönzi az integrin csoportosulást és előtérbe helyezi a PIK3-Akt és ERK jelátviteli utakat, ami az invázióért és migrációért, azaz az áttétképződés elindulásáért felel. A fibroticus környezet gyulladásal jellemezhető, ami szintén elősegíti a metasztatizálódást a fentiekben bemutatott folyamatok által [5, 13]. A fiziológiás sebgyógyulásban is fibroticus folyamatok aktiválódnak, létrehozva a heget, esetleg kóros esetben a keloidot. Érdekes módon az embrionális szövetekben – mivel nincsenek leukocyták – nem képződhet heg.

### *Reszekciós szélek jelentősége*

A daganat méretétől függő reszekciós szél mm-pontos optimalizálására konkrét javaslatok vannak a bőrdaganatok eltávolításakor, például in situ melanománál 5-10 mm szélt javasolnak, 1 mm-nél kisebb rétegvastagságú invazív melanománál (pT1) 10 mm biztonsági margó szükséges, 1-2 mm rétegvastagságú melanománál 1-2 cm, 2 mm-nél nagyobb rétegvastagságúnál több mint 20 mm-es reszekciós szél az elvárt [16].

Az R1 reszekció eleve kedvezőtlen prognózist jelent, még abban az esetben is, ha posztoperatív sugárterápiában részesül a beteg, amennyiben reoperációra nincs lehetőség.

*[A főszerkesztő kommentárja: A különféle daganatok esetében az R0 reszekció patológiai kritériuma nagyban eltér a bőr melanoma gyakorlatától. Az elmúlt évtizedekben az R0 stádiumhoz megkövetelt daganatszél reszekciós távolsága egyre csökkent, egészen az „ink-on-tumor”*

szintig, azaz amikor a sebészi szél markerfestéssel törénten megjelölésekor a daganatos felszínt érinti a festék (emlőrák, vastagbélrák, veserák). Prosztatarák esetében, mint másik véglet, a daganatban 2 mm-re húzódó sebészi reszekciós szél is R0, feltételezve, hogy a koaguláció által érintett felszíni daganatszövetréteg elpusztult. Több daganat esetében azért az R0 kritérium még megkövetel egy minimális (1 mm-es) daganatmentes sávot, mint a rektumrák, pancreas duktális adenocarcinoma, vagy a csont- és lágyrészdaganatok esetében a 2 mm-es távolságot. Mindezek fényében a tumoros sebeknek, nemcsak biológiai, hanem nagyon is alapvető patológiai és onkológiai jelentősége van.)

## Új kutatási irányok

Az eddig felsoroltakon túl az is megállapítást nyert, hogy az innervációs folyamatok is triggerelhetnek gyulladásos kaszkádot, talán a közeljövőben ezek is daganatellenes célpontok lehetnek. A nociceptív ingerek is kiválthatnak kóros gyulladásos folyamatokat, tovább rontva az esetleges helyzetet (17). Ezen folyamatok gyógyszerelése teljesen más megközelítést igényel, ami a palliatív orvosok körében már megszokott, azonban az aktív onkoterápia során is mindenképp gondolni kell rá.

## Megbeszélés

A gyulladás szerepe az utóbbi időkben az immunterápiák gyors elterjedése kapcsán került a fókuszba. A krónikus gyulladás a karcinogenezis egyik fontos előidézője, valamint a progresszióért felelős tumoros kaszkád fenntartója, illetve a genetikai hibák triggere is lehet, ugyanezen folyamatok vezethetnek a tumoros sebek kialakulásához is. Az idült gyulladás blokkolhatja az immunválaszt és ezáltal az aktív onkoterápiák hatáosságát is hátrányosan befolyásolhatja (5).

A fenti tények tükrében könnyen belátható, hogy a malignus sebek kezelése igen nagy kihívás elé állítja az egészségügyi ellátószemélyzetet, valamint a laikus támogató környezetet is. Mind az onkológust, a sugárterapeutát, a sebészt, a belgyógyászt, a palliatív orvost, a háziorvost, az angiológust, a dietetikust, a pszichológust, a műtősnőt, a kötszeres nővért, a hospice ápolót számos nehéz, olykor teljesen kilátástalan helyzettel szembesíti. Mindenki, aki ilyen sebet lát, tudja, hogy az ilyen típusú sebek ellátása multidiszciplináris megközelítést igényel, összetett feladatot jelent és gyakran a kívánt eredmény elmarad, a beteg kellemetlen kízó tünetei adott esetben csak súlyosbodhatnak, a szenvedést ezzel tovább fokozva. Ennek egyik oka az lehet, hogy mechanikus megközelítéssel próbálják ellátni a tumoros sebeket. Valószínűleg a gyulladás szerepét megértve lehet majd standardizálni a tumoros sebek ellátását a didaktikus tumoros seb csoportosítása

alapján. Ráadásul, amikor a malignus sebek burjánzanak, akkor a várható átlagos túlélés jelentősen lerövidült, irodalmi adatok szerint 6-12 hónap között várható. Ez azt jelenti, hogy egy progrediáló, III-IV. stádiumú kimerült beteg problémáját kell megoldani úgy, hogy a lehető legjobb életminőséget biztosítsuk. Cél, hogy a seb váladékozását csökkentsük, demarkáljuk a folyamatot, újabb ulcerációkat megakadályozunk, a fertőzést csökkentsük és megakadályozzuk a szeptikus állapot kialakulását, speciális kötszerekkel a szagokat is semlegesítsük, az irhát destruáló tumorok okozta jelentős fájdalmat csillapítsuk, a mozgás lehetőségét fenntartsuk, a progressziót blokkoljuk, a gyulladás okozta tüneteket is enyhítsük és pszichoszociálisan is támogassuk a beteget.

Összességében egy holisztikus megközelítést igényel a malignus sebek ellátása, több szakterületet felölelő konzultatív ellátásra van szükség. Fontos tény, hogy a malignus sebek méretének esetleges redukciója – amennyiben ezt sikerül elérni – az átlagos túlélésre is kedvező hatással van.

## Irodalom

1. Tsiachlakidou A, Govina O, Vasilopoulos G, Kavga A, Vastardi M, Kalemikerakis I. Intervention for symptom management in patients with malignant fungating wounds – a systematic review. *J BUON* 2019;24(3):1301-8. PMID: 31424694.
2. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol* 2020;33(Suppl 1):15-24. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0402-x>. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758078.
3. Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int* 2019;32(12):1268-76. <https://doi.org/10.1111/tri.13520>. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31502728.
4. Kovács KA, Hegedus B, Kenessey I, Tímár J. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the „seed and soil” hypothesis. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(3-4):493-9. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9418-8>. PMID: 23636347.
5. Kopper L, Tímár J. A gyulladás szerepe a daganatok kialakulásában. *Klinikai Onkológia* 2020;7(1):65-70.
6. Arnold KM, Opendaker LM, Flynn D, Sims-Mourtada J. Wound healing and cancer stem cells: inflammation as a driver of treatment resistance in breast cancer. *Cancer Growth Metastasis* 2015;8:1-13. <https://doi.org/10.4137/CGM.S11286>. PMID: 25674014; PMCID: PMC4315129.
7. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol* 2017;11(7):805-23. <https://doi.org/10.1002/1878-0261>
8. Yoshida GJ. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: the molecular pathology of activated signaling pathways. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):112. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01611-0>. PMID: 32546182; PMCID: PMC7296768.
9. Hays P. Clinical sequelae of the novel coronavirus: does COVID-19 infection predispose patients to cancer? *Future Oncol* 2020;16(20):1463-74. <https://doi.org/10.2217/fo-2020-0300>.

- Epub 2020 May 27. Retraction in: *Future Oncol* 2020;16(35):3015. PMID: 32456461; PMCID: PMC7255429.
10. *Vardhan M, Flaminio Z, Sapru S, Tilley CP, Fu MR, Comfort C, Li X, Saxena D.* The microbiome, malignant fungating wounds, and palliative care. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:373. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00373>. PMID: 31737576; PMCID: PMC6838011.
  11. *Huet E, Jaroz C, Nguyen HQ, Belkacemi Y, de la Taille A, Stavrinides V, Whitaker H.* Stroma in normal and cancer wound healing. *FEBS J* 2019;286(15):2909-20. <https://doi.org/10.1111/febs.14842>. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30958920.
  12. *Hua Y, Bergers G.* Tumors vs. Chronic Wounds: An Immune Cell's Perspective. *Front Immunol* 2019;10:2178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02178>. PMID: 31572387; PMCID: PMC6751250.
  13. *Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, Gomez-Manzano C, Marini FC.* Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0740-2>. PMID: 27515302; PMCID: PMC4982339.
  14. *Carter JM, Hoskin TL, Pena MA, Brahmabhatt R, Winham SJ, Frost MH, Stallings-Mann M, Radisky DC, Knutson KL, Visscher DW, Degnim AC.* Macrophagic „Crown-like Structures” Are Associated with an Increased Risk of Breast Cancer in Benign Breast Disease. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11(2):113-9. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0245>. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29167285; PMCID: PMC7465518.
  15. *Zhang J, Tian XJ, Xing J.* Signal Transduction Pathways of EMT Induced by TGF- $\beta$ , SHH, and WNT and Their Crosstalks. *J Clin Med* 2016;5(4):41. <https://doi.org/10.3390/jcm5040041>. PMID: 27043642; PMCID: PMC4850464.
  16. *Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, Guild V, Grant-Kels JM, Halpern AC, Johnson TM, Sober AJ, Thompson JA, Wisco OJ, Wyatt S, Hu S, Lamina T.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):208-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30392755.
  17. *Gutierrez S, Boada MD.* Neuropeptide-induced modulation of carcinogenesis in a metastatic breast cancer cell line [MDA-MB-231<sup>LUC+</sup>]. *Cancer Cell Int* 2018;18:216. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0707-8>. PMID: 30598641; PMCID: PMC6303888.