A Közép-Kelet Európai Rákgenetikai Kongresszus összefoglalója

KOISS RÓBERT DR.

Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Szent István Kórház, Budapest

BEVEZETÉS A szerző a Prof. Dr. Bősze Péter által vezetett, Fővárosi Szent István Kórházban működő Rákgenetikai Tanácsadás képviseletében vett részt a Lengyelországban 2000. június 23-25. között megrendezett tudományos rendezvényen, amelynek témája a közép-kelet európai családi halmozódású daganatos megbetegedések nyilvántartó rendszerének szervezése volt. A Szent István Kórházban működő Rákgenetikai Tanácsadás az egyik alapítója ennek a nyilvántartó rendszernek, amely az Európai Közösség által támogatott munkaterv keretében valósul meg.

A tudományos rendezvény érdemileg a kelet-európai ráknyilvántartó központok szervezeti, felépítési és működési alapjaival foglalkozott. Európa keleti feléről Lengyelország, Litvánia, Észtország, Csehország és Magyarország képviseltette magát. Nyugat-Európából olyan jeles szakemberek, mint Neva Haites, Gabriela Moeslein, Hartmut Neumann, Hans Vasen, Paul Pharoah, Hagay Sobol hangolták össze a munkát. Több ok is indokolttá tette ennek a tudományos ülésnek a megszervezését. Egyértelműen megfogalmazódott, hogy a nyugat-európai ráknyilvántartó központok tapasztalatai, valamint a nemzetközi irodalmi adatok alapján a Kelet-Európai Rákgenetikai Hálózat egységes működéséhez szükséges feltételrendszert okvetlenül ki kell dolgozni.

EGY EGYSÉGES RÁKGENETIKAI RENDSZER FELÉPÍTÉSEKOR ESETLEGESEN FELLÉPŐ BUKTATÓK 1. mind a háziorvosok, mind a kórházi orvosok szegényes tudással rendelkeznek a CFS-ről (cancer family syndrome – családi rák-tünetegyüttes); a továbbiakban „Rákhajlam Öröklődését Mutató Család (RÖMC)" fogalomról, 2. a közép-kelet-európai biztosítási rendszer nem teszi érdekeltté az alapellátásban dolgozó orvosokat a RÖMC kiszűrésében, valamint további vizsgálatában, 3. az alacsony gazdasági fejlettség nehézségeket okoz a szűrés pénzügyi feltételeinek előteremtésében, és 4. a RÖMC inkább tudományos szintű ismerete, mint a gyakorlati hasznának alkalmazása.

1. táblázat Feltételrendszer az örökletes emlő- és az emlő-petefészek tünetegyüttes kórismézének felállításához. Fontos, hogy a feltételrendszert egyéni és családi feltételekre bontsuk.

Családi kórelőzmény	Egyéni kórelőzmény
Legalább 3 rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő rokon, amelyek közül egy elsőfokú (szülő, testvér, gyermek) és 50 év alatti emlőrákos, vagy bármely életkorban petefészekrákos	35 év alatti emlőrák
Legalább 1, 50 év alatti kétoldali vagy többgócú emlőrákos rokon	50 év alatti emlőrákos beteg, akinél a szövettan típusa medulláris vagy atípusos emlőrák
Legalább 2 rokon egymást követő nemzedékben, és egy közülük 50 év alatti emlőrákos	Az emlőrák kétoldali vagy többgócú, vagy más szerv elsődleges daganatos megbetegedésével együtt jelentkezik
Legalább 2 emlőrákos rokon és 1 rokon szenved még dülmirigy, méhtest- vagy vastagbélrákban, és ezek között az egyik elsőfokú rokon vagy legalább egy rokon 50 év alatti	Férfi emlőrák, bármely életkorban
	35 év alatti, ER negatív, T3 vagy velős emlőrák

EGY EGYSÉGES RÁKGENETIKAI RENDSZER KIÉPÍTÉSÉNEK ELŐNYEI 1. a kelet-európai népesség géntérképének pontosabb felmérése (a leggyakoribb génhibák már ismertek), 2. a Nyugat-Európában már jól működő rendszert könnyedén ki lehet terjeszteni Kelet-Európára, 3. egy jól kidolgozott rendszer segítségével viszonylag nagy beteganyag feldolgozását és nyilvántartását jól összehangoltan el lehet végezni.

RÁKHAJLAM ÖRÖKLŐDÉST MUTATÓ CSALÁD BETEGSÉGCSOPORJAI Első helyen a leggyakrabban előforduló és napjaikra az érdeklődés előterébe került emlő- és petefészekrák családi halmozódása szerepelt. Magyarországon az örökletes emlőrák kockázata 8-10%. Lengyelországban 10 éves felmérés ered-

Levelezési cím:

Dr. Koiss Róbert
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
Szent István Kórház
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Távbeszélő (36 1) 216-0350
E-posta koiss.robert@integra.hu

2. táblázat Szűrővizsgálatok, megelőző kezelési módszerek örökletes emlőrák esetén

Szerv	Szűrővizsgálatok	Kezdet (év)	Rendszeresség (hónap)
SZŰRÉS			
Emlő	Emlő önvizsgálat	20	havonta
	Orvosi tapintásos vizsgálat és emlő ultrahang	20-25	6
	Mammográfia	30-35	12
Női nemi szervek	Hüvelyi ultrahang vizsgálat és CA 125 meghatározás	35 vagy 20-35*	12 6*
MEGELŐZÉS			
Tamoxifen (gyógyszeres megelőzés)			
Teljes emlő- és/vagy függelék-eltávolítás			
KEZELÉS			
Kiterjesztett emlőeltávolítás (hagyományos, emlőmegtartó műtét nem jön szóba)			

* csak abban az esetben, ha a családban petefészekrák is előfordult

3. táblázat Az örökletes petefészekrák megállapításának feltételrendszere. Itt is megkülönböztetjük a családi és az egyéni feltételeket.

Családi kórelőzmény	Egyéni kórelőzmény
Legalább 3 rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő rokon, amelyek közül egy elsőfokú (szülő, testvér, gyermek) petefészekrákos	45 év alatti petefészekrák
Legalább 1, 55 év alatti kétoldali petefészekrákos rokon	A petefészekrák kétoldali, vagy más szerv elsődleges daganatos megbetegedésével együtt jelentkezik
Legalább 2 petefészekrákos rokon egymást követő nemzedékben	
Legalább 2 rokon szenved dülmirigy-, méhtest- vagy vastagbéldaganatban, és ezek között egyik elsőfokú rokon és /vagy 55 év alatti rokon	

4. táblázat Szűrővizsgálatok és megelőző kezelési lehetőségek örökletes petefészekrák esetében

Szerv	Szűrővizsgálatok	Kezdet (év)	Rendszeresség (hónap)
SZŰRÉS			
Petefészkek és méhtest	Hüvelyi ultrahang vizsgálat és CA 125 meghatározás	20-25	6
Emlő	Önvizsgálat	20	havonta
	Orvosi tapintásos vizsgálat és emlő ultrahang	20-25	6
	Mammográfia	35	12
Vastagbél	Vastagbéltükrözés	25*	24*
MEGELŐZÉS			
Függelék-eltávolítás			

* csak abban az esetben, ha a családban vastagbélrák előfordult

ményeként az örökletes emlőrák kockázata 5-8% közötti érték. Az *1. táblázatban* összefoglaltuk azokat a családi és egyéni kórelőzmény adatokat, amelyek alapján az örökletes emlő- és/vagy petefészekrák valószínűsíthető. A táblázatban feltüntetett adatok alapján indokoltnak tarjuk a BRCA-1 vagy BRCA-2 gének vizsgálatát.

Hagal (1) szerint, ha a szövettani kórisme ER negativitást, T3-at és szövettanilag velős emlőrákot igazol, úgy a BRCA-1 génhiba (mutáció) valószínűsége 30% körül lehet. Önmagában, ha 35 év alatt jelentkezik az emlőrák, a BRCA-1 génhiba előfordulásának kockázata 3,6%. Az örökletes emlőrák magas kockázatát hordozó családok tagjainak a rendszeres követését indokoltnak tartjuk. A betegség megelőzését szolgáló módszerek, mint a gyógyszeres kezelés és a csonkító jellegű sebészeti beavatkozás, a szűrővizsgálatokkal szemben háttérbe szorulnak (*2. táblázat*).

A korábban gyakran emlegetett, emlőrákra fokozott kockázatot jelentő, szájon át szedhető fogamzásgátlók, valamint hormonpótló készítmények adásának ezekben az esetekben nincs egyértelmű ellenjavallata.

Az egyeztető tárgyalások során az örökletes petefészekrákot külön kórképként elemeztük, de a felismerésének feltételrendszere és az alkalmazandó szűrővizsgálatok megegyeznek azzal, amelyet az örökletes emlőráknál a fentiekben ismertettünk (*3. táblázat*).

Az örökletes petefészekrák magas kockázatával bíró családok esetében is a szűrés a rákgenetikai központ munkatársainak legfontosabb feladata (*4. táblázat*).

A CSALÁDI VASTAGBÉL-POLIPÓZIS HAJLAM (FAMILIARIS ADENOMATOSUS POLYPOSIS, FAP) Újonnan felfedezett vastagbél-polipózisban szenvedő beteget és családjának adatait célszerű elküldeni egy Ráknyilvántartó Központba, családfaelemzés és az ennek alapján javasolt genetikai vizsgálat elvégzése céljából. A FAP betegségben szenvedők gyermekeit a tünetek megjelenése előtt érdemes szűrni 10-12 éves kortól, abban az esetben, ha a kiegészítő vizsgálatok eredményei a gén-

5. táblázat A teljes vastagbéleltávolítás (IRA), illetve a végbél-vastagbél eltávolítás (RPC) műtéti megoldások előnyei és hátrányai

	Előnyök	Hátrányok
IRA	Együléses beavatkozás Alacsony műtéti szövődmény kockázat Megtartott végbélzáró működés	10-15%-ban 25 éven belül végbélrák alakul ki rendszeres szűrés ellenére Magas arányban második ülésben végzett végbél-eltávolításra (proctectomia) kerül sor (15 éven belül 30%-ban)
RPC	A végbélrák kialakulásának kockázata alacsony	Általában kétüléses műtét, műtéti szövődmények magas kockázatával (5-10%-ban fordul elő vizelettartási nehézség)

hiba nagy valószínűségét vetik fel. A kísérő bőrelváltozások tisztázására a lehető legkisebb kórismézési beavatkozás elvégzése elegendő. Ezzel egyidejűleg szemészeti (ideghártya) és fogorvosi (állcsont-állkapocscsont, fogak) vizsgálat is javasolt. Ha a DNS-vizsgálat eredménye nem egyértelmű (a családban génhiba nem mutatható ki, vagy a kiegészítő vizsgálatok eredménye a család legalább 30%-ánál kétséges), rendszeres szigmabél tükrözést célszerű végezni, amelyet 10-12 éves korban szükséges elkezdeni, és 40 éves korig 2 évekénti megismételni. Azokban a családokban, ahol a betegség későbbi életkorban jelentkezik, a vizsgálatot addig az életkorig ki kell terjeszteni. Teljes vastagbél tükrözés csak azokban a családokban ajánlott, ahol a polip megjelenési formája atípusos, mert elhelyezkedésük leggyakrabban a vastagbél felszálló szakasza. Ezeknél a családoknál a vizsgálat kezdetének időpontja későbbi életkorra (18-20 év) kitolható, mert a mirigyhám-daganatok (adenomák) idősebb korban jelentkeznek.

A VASTAGBÉL-POLIPÓZIS SEBÉSZETI KEZELÉSE Ha felnőttkorban kerül újonnan felfedezésre a FAP, vastagbéleltávolítás elvégzése szükséges. Gyermekkorban a megelőző vastagbéleltávolítás idejét a mirigyhám-daganat elhelyezkedése, mérete és a szövettani differenciáltsági foka határozza meg. A műtét időpontja és fajtája függ a beteg szociális helyzetétől és értelmi képességeitől (iskolázottság). A legtöbb betegnél 15-25 éves kor között kerül sor a műtétre. Két fő műtéti megoldás jön szóba: 1. teljes vastagbéleltávolítás csípőbél-végbél összeköttetés készítésével (ileorectal anastomosis, IRA), 2. végbél-vastagbél eltávolítás (proctocolectomia) csípőbél-végbélnyílás egyeztetéssel (ileoanal pouch, RPC) (*5. táblázat*). A teljes vastagbéleltávolítás csípőbél-végbél összeköttetés készítésével akkor javasolt, ha legalább 12 cm-es ép végbélszakasz marad a végbélnyílástól, és kevesebb, mint 20 mirigyhám-daganat esetén, amelyek egyike sem nagyobb, mint 5 mm. A végbél-vastagbél eltávolítást inkább akkor válasszuk, ha nagyszámú végbél mirigyhám-daganat található, illetve olyan betegnél, akinél a hosszú-távú nyomonkövetés bizonytalan.

A SEBÉSZETI KEZELÉS UTÁNI NYOMONKÖVETÉS 1. Teljes vastagbéleltávolítás után béltükrözés javasolt 3-12 hónapos időközönként. Az 5 mm-nél nagyobb mirigyhám-daganatot béltükrözés során távolítsuk el. 2. Végbél-vastagbél eltávolítás után évenként kézzel történő végbélvizsgálat és végbéltükrözés javasolt, ennek során azonban nagy gondot kell fordítani a végbélnyílás-csípőbél összeköttetés megtekintésére és sérülésének elkerülésére.

A felső gyomor-bélrendszer vizsgálata FAP esetén még vita tárgyát képezi. A rendszeres gyomor-patkóbéltükrözés szűrővizsgálatként való bevezetése jelentős megterhelést jelent a beteg számára, így mérlegelni kell a vizsgálat előnyeit és hátrányait. Előnye a mirigyhám-daganat rosszindulatúvá válásának korai felismerése. Hátránya, hogy 1. a patkóbélben lévő polip kevesebb, mint 5%-ban alakul át rosszindulatúvá, 2. elősegítjük a

6. táblázat A HNPCC kórisme felállításához szükséges feltételrendszer (Amszterdam II feltételrendszer)

Legalább 3 családtag szenved szövettanilag igazolt vastagbél-végbél vagy HNPCC csoportba tartózó egyéb szerv (méhnyálkahártya, vékonybél, húgyhólyag-vesemedence) rosszindulatú daganatos betegségében:

a. az egyik beteg elsőfokú rokona a másik kettő valamelyikének
b. legalább két egymást követő nemzedék érintett
c. legalább az egyik beteg 50 év alatti
d. FAP tünetegyüttes kizárt

Nagy a HNPCC kórisme valószínűsége akkor is, ha kettő vagy több elsőfokú rokonnak van (vastagbél-, méhnyálkahártya-, vékonybél-, hasnyálmirigy-, gyomor-, máj-eperendszeri, petefészek-) rákos megbetegedése, és az egyik közülük 50 év alatti.

7. táblázat A HNPCC nyomonkövetésének és szűrésének javasolt menete

Szerv	Szűrővizsgálatok	Kezdet (év)	Rendszeresség (hónap)
SZŰRÉS			
Vastagbél	Teljes vastagbéltükrözés	20-25	2
Méhtest (petefészek)	Nőgyógyászati vizsgálat és hüvelyi ultrahang	30-35	1-2
	CA 125 meghatározás		
Gyomor*	Gyomortükrözés	30-35	1-2
Vizeletkiválasztási rendszer*	Hasi-medencei ultrahang Vizeletvizsgálat	30-35	1-2
MEGELŐZÉS			
Teljes vastagbéleltávolítás (nem daganateltávolítás!) csípőbél-végbél összeköttetés készítésével. A változó kor körül lévő nőknél megelőző méh- és függelékeltávolítás is szóba jön.			
Megelőző vastagbéleltávolítás mirigyhám-daganatos vastagbélpolip esetén akkor indokolt, ha a kiújult polip bolyhos szerkezetű vagy súlyos fokú kóros hámot mutat.			

* csak abban az esetben, ha a családban előfordult

betegben a rák-félelem kialakulását, 3. a rendszeres vizsgálattal fokozzuk a szövődmények arányát. Ha a beteg beleegyezik a rendszeres gyomor-patkóbéltükrözés elvégzésébe, akkor 30 éves kor körül érdemes az első vizsgálatot elvégezni. Egy-három éves időszakaszonként ellenőrző vizsgálat javasolt, a patkóbél mirigyhám-daganatának állapotától függően.

HNPCC – ÖRÖKLETES, NEM POLIP-JELLEGŰ VASTAG- ÉS VÉGBÉLRÁK Lynch 1. tünetegyüttesbe tartoznak azok a családok, ahol a daganat csak a vastag- vagy a végbéli területre terjed ki. Ha vastagbélen kívüli daganat megjelenés is társul hozzá, akkor a család a Lynch 2. tünetegyüttesbe tartozik. A HNPCC kórisme egyértelműen felállítható abban az esetben, ha a vastag- vagy végbéldaganatban szenvedő betegnél hMLH1, hMSH2 vagy hMSH6 jellegzetes génhibája áll fenn. A *6. táblázat* foglalja össze a HNPCC kórisme felállításához szükséges feltételrendszert. A feltételek Amszterdam kritérium II. név alatt ismertek.

A *7. táblázatban* a betegség nyomonkövetésének és szűrésének javasolt menetét tüntettük föl.

ÖSSZEFOGLALÁS Elmondhatjuk, hogy a tudományos rendezvény mérföldkő volt a Kelet Európai Ráknyilvántartó Központok szervezeti életében. Sikerült egy egységes szempontrendszer kidolgozása, valamint egy olyan közös „nyelv" elfogadása, amellyel később az Európai Unióhoz való csatlakozás során a tagállamokkal könnyen szót érthetünk.

IRODALOM

1. Skirton H, Barnes C, Guilbert P, et al. Recommendation for education and training of genetic nurses and counsellors within the United Kingdom. J Med Genet 1998; in press.

2. Skirton H, Barnes C, Curtis G, et al. The role and practice of the genetic nurse: report of the AGNC working party. J Med Genet 1997; 34:141-147.

3. Stemerding D, Koch L, Bourret P. DNA diagnosis and the emergence of cancer genetic services in European health care. Eur J Hum Genet 1997; 5 (Suppl 2):25-30.

4. Harris R. Medical Genetic Services in 31 countries: an overview. In: Genetic Services in Europe. Eur J Hum Genet; 1997; 5 (Suppl2):3-21.

5. Weber W, Mulvihill JJ, Narod SA. Familial cancer management. CRC Press, Boca Raton, 1996: 1-246.

6. Mussio P, Weber W, Brunetti D, et al. Taking a family history in cancer patients with a simple questionnaire. Anticancer Res 1998; 18:2811-2814.