

A microsatellita-instabilitás kimutatásának jelentősége colorectalis carcinomában

Kezdeti tapasztalataink

Szenes Mária, Bali Ottilia, Ruzsa Ágnes, Nagy Gyöngyi,
Vattay Péter, Völgyi Zoltán, Gasztonyi Beáta

A colorectalis carcinomás betegek gyógykezelése kórházunkban multidiszciplinális diagnosztikus és terápiás együttműködés révén, a helyi onkológiai team koordinációjával valósul meg. E tevékenység keretén belül a napi rutinba bevezetésre került a microsatellita (MSI) immunhisztokémiai diagnosztikája. A colorectalis carcinoma egyénre szabott gyógykezelése során a nagyfokú microsatellita-instabilitást (MSI-H) jó prognosztikai faktorként értékeljük. A vizsgálat jelentőségét az immunhisztokémiai vizsgálatok alkalmazása mellett elérhetősége adja, célja beteganyagunkban a sporadikus colorectalis carcinoma esetében a jó prognózisú MSI-H, valamint az öröklött nem polypusus coloncarcinoma (HNPCC) esetek kiemelése.

Betegek

Negyvennégy férfi (átlagéletkor $68,91 \pm 9,89$ év) és 19 nő (átlagéletkor $69,23 \pm 15,39$) adatait dolgoztuk fel, akiknél a Zala Megyei Kórházban 2006. március 1.–október 31. között colorectalis carcinomát diagnosztizáltak. Áttekintésre kerültek az egyénre szabott kezelést irányító prognosztikai faktorok is. A jelzett időpontban a vizsgált betegeknél rutinszerűen történt MSI immunhisztokémiai diagnosztika, MSH-2, MLH-1 fehérjével.

Módszer

A vizsgálatot a CELL MARQUE (Egyesült Államok) MLH-1, MSH-2 fehérje kimutatására alkalmas antitest felhasználásával, az alábbi lépéseknek megfelelően végeztük. Fixálást követően víztelenítés, majd beágyazás történt. A metszést, hematoxilín-eozin festést követte az immunhisztokémiai reakció kivitelezése. Az immunhisztokémiai reakciók (IH) értékelése a következőképpen történik: a mutációt szenvedett gén kóros fe-

hérjét termel, ez esetben az IH-reakció negatív, vagyis microsatellita-instabil daganatról van szó. Sporadikus MSI daganat az, amelyben csak az MLH1-reakció negatív. Ha az MLH-1- és MSH-2-reakció egyaránt negatív, akkor HNPCC lehetősége merül fel (1. ábra).

Eredmények

A felfedezés idején a daganatok fele Dukas B2 ($T_4N_0M_0$) stádiumú volt, férfi dominanciával. Mintegy negyedük (14/63) már áttétet adott a környéki nyirokcsomókba és a távoli szervekbe. Három betegnél igazolódott MSI-H jobb colonsféli tumor esetén. HNPCC egyetlen esetben sem volt kimutatható. Dominálóak a bal colonsféli tumorok (50/63), a daganatok 30%-a (17/63) a rectumban helyezkedett el (2. ábra). Nyolc betegnél észleltünk a jobb colonsféliben elhelyezkedő tumort, közülük három nőbetegnél találtunk MSI-t, $T_4N_0M_0$ stádiumú, stenosis okozó daganatban. (A nőbetegek életkora 58, 81, illetve 84 év volt.) A többi öt beteg esetében az MSI-H lehetősége sem a klinikai, sem a szövettani lelet alapján nem merült fel. HNPCC egyetlen esetben sem igazolódott.

Megbeszélés

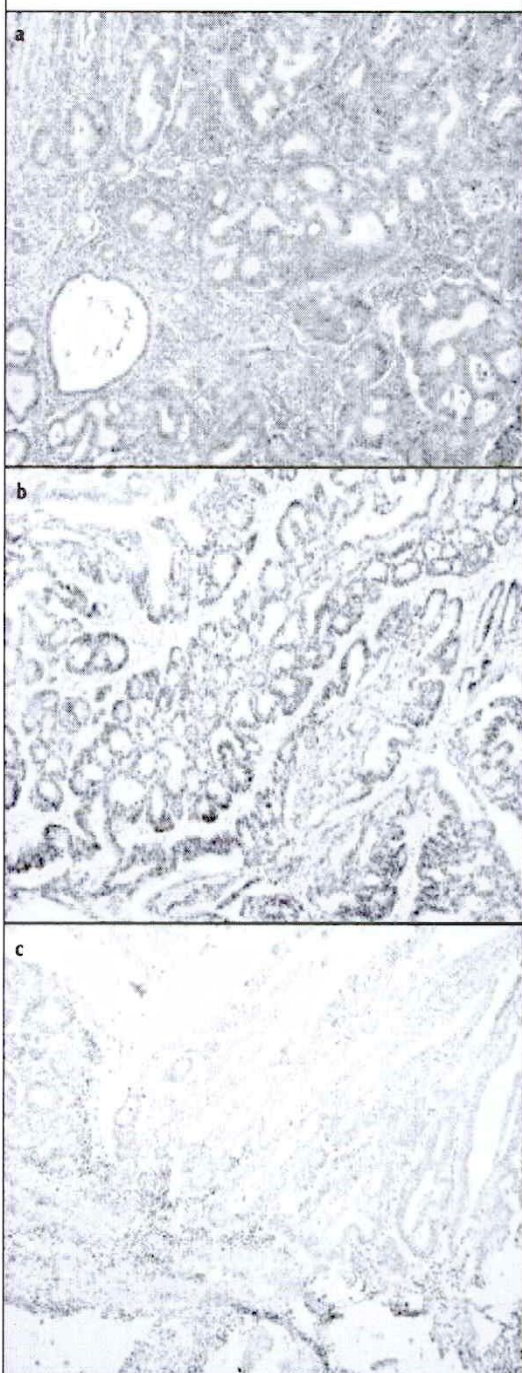
Az újonnan felfedezett colorectalis carcinomák száma hazánkban az elmúlt évben meghaladta a nyolcezeret, 2004-ben közel ötezer halálozást regisztráltak (1).

A colorectalis carcinoma kockázati tényezőinek, patogenezisének mind jobb megismerése mellett elterjedőben vannak a korai diagnosztika feltételei. Mindez a multidiszciplinális együttműködés, a centralizált legkorszerűbb onkoterápia kiszolgálójává vált. Az átfogó népegészségügyi szűrés előtti időszakban a colorectalis carcinoma halálzásának csökkenését a sebészi, radio-kemo-target terápiás lehetőségek fejlődésétől, elérhe-

dr. Szenes Mária, dr. Gasztonyi Beáta (levelező szerző), dr. Völgyi Zoltán: II. Belgyógyászati Osztály;
dr. Bali Ottilia: Patológiai Osztály; dr. Ruzsa Ágnes: Onkológiai Osztály; dr. Nagy Gyöngyi: Radiológiai Osztály;
dr. Vattay Péter: Sebészeti Osztály; Zala Megyei Kórház,
8901 Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1. E-mail: gasztonyib@vipmail.hu

1. ÁBRA

Az MSI diagnosztizálása az MLH-1, MSH-2 fehérjék kimutatásával. a) Hematoxilin-eozinnal festett metszet: vastagbél-adenocarcinoma; b) MSH-2 immunhisztokémiai reakció pozitív; c) MLH-1 immunhisztokémiai reakció negatív

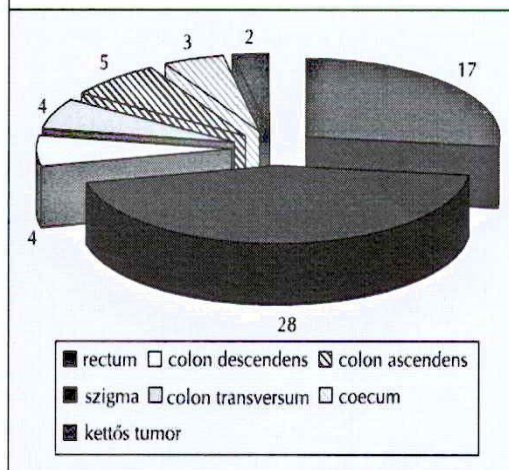


tőségétől várjuk, amelyet standardizált, jól szervezett kivizsgálásnak kell megelőznie (2). Ennek alappillére a korszerű patológiai diagnosztika, amely nélkül nem hozható kezelési döntés.

A vastagbélrák microsatellita-statusának tisztázása prognosztikai értékű, az MSI-H (a vizsgált microsatellita-locusok több mint 40%-a mutat instabilitást) megléte esetén a HNPCC daganatok minden stádium-

2. ÁBRA

A colorectalis carcinoma lokalizációja a felfedezés idején



ban kedvezőbb kórlefolyást mutatnak, kemoterápiás kezelésük kevésbé agresszív (3–7). Az MSI-H tumorok öt éves túlélése 76%, az MSS tumorok 54%-os arányával szemben (8). Az MSI hiánya, a colorectalis carcinoma MSS-statusa rossz prognózisa utal, így Dukés B2 stádiumban az adjuváns kemoterápia felé orientál (1). Ennek bázisa az 5-fluorouracil-tartalmú kezelés, erre az MSS-rákok jól reagálnak (9). Az MSI jó prognózisa mellett az adjuváns kezelések lokálisan előrehaladott colorectalis carcinomában körültekintést igényelnek, az 5-fluorouracil kemoterápia a túlélést (overall disease-free survival) nem befolyásolta jótékonyan (3). Az MSI-H colorectalis carcinoma reagálása ciszplatinkezelésre ugyancsak további vizsgálatokat igényel (9).

A TNM, az extramuralis vénainvázio, a perioperatív CEA, a microsatellita-status, a szöveti differenciáció (grade) prognosztikai faktorként irányítják a gyógykezelést (1).

Anyagunkban az irodalmi adatok alapján várható 15–20% helyett csupán mintegy 5% volt a minden stádiumban kedvezőbb kórlefolyást mutató, kevésbé ag-

RÖVIDÍTÉSEK

- CEA: carcinoembrionalis antigén.
- CRC: colorectalis carcinoma.
- HNPCC: herediter nonpolyposus colorectalis carcinoma.
- MSI: microsatellita-instabilitás.
- MSI-H: nagy gyakoriságú (magas szintű) microsatellita-instabilitás.
- MSS: microsatellita-stabilitás.
- N₁: nyirokcsomóáttét.
- MLH-1 protein: az MLH-1 gén (MutL homolog 1) által kódolt fehérje.
- MSH-2 protein: MSH-2 gén (MutS homolog 2) által kódolt fehérje.

resszív kemoterápiát igénylő MSI-H rák a vizsgáltak között. A dominálón jelen lévő MSS-status – minden más prognosztikai faktort megelőzve – 5-fluorouracil adjuváns kemoterápiára orientáló szerepe perdöntő jelentőséggel bírt a Dukes B2 tumorokban.

Az esetszám további folyamatos növelése, az MSI immunhisztokémiai módszerrel való kimutatásának rutinalkalmazása epidemiológiai adatgyűjtésre ad lehetőséget a hereditér nonpolyposus colorectalis carcinoma és a sporadikus MSI-H előfordulásának felmérésére (főként

a jobb oldali colorectalis carcinomákra koncentrálv), valamint a kezelést orientáló szerepének igazolására.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton mondanak köszönetet az immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzéséért Kovácsné Szegletes Magdolnának, a Zala Megyei Kórház Patológiai Osztály szakasszisztensének, illetve az adatgyűjtésben részt vevő dr. Fűredi Hajnalka rezidens orvosnak és Horváth Lászlónak, az informatikai osztály vezetőjének.

IRODALOM

1. Lång I. Diagnosztikus és terápiás ajánlások a daganatos megbetegedések területeiről. Budapest: Medition; 2006. p. 89-109.
2. Lakatos PL, Lakatos L. A hereditér és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban: hereditér colorectalis daganatok. *Orvosi Hetilap* 2006;147(8):363-8.
3. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folonic acid in colonic B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
4. Gill S, Goldberg RM. First-line treatment strategies to improve survival in patients with advanced colorectal cancer. *Drugs* 2004;64(1):27-44.
5. Haydon A. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: what is the evidence? *Inten Med J* 2003;33:119-24.
6. Mamounas E, Wieland S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes B versus Dukes C colon cancer: results from four National Surgical, Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *J Clin Oncol* 1997;17:1349-50.
7. Katona Cs, Rosta A, et al. A dihidropirimidin dehidrogenáz meghatározás jelentősége az 5-fluorouracil toxicus mellékhatásainak előrejelzésében. *Orvosi Hetilap* 1997;29:1843-7.
8. Kralovánszky J, Adleff V, Budai B. A daganatok prognosztikai és prediktív markerei, az egyénre szabott gyógyszerkiválasztás lehetőségei. *Onkofarmakológia Medicina Könyvkiadó Rt.*; 2005. p. 515-50.
9. Szentirmay Z, Csuka O. A vastagbélrák molekuláris patológiája. A vastagbélrák megelőzése és kezelése. Budapest: Springer; 2004. p. 31-62.