**Válasz Dr. Hunyadi Béla opponensi véleményére**

Dr. Damjanovich László „Klinikai és molekuláris vizsgálatok colon tumorok progressziója során” című MTA doktori pályázatával kapcsolatban

**Tisztelt Bíráló!**

Köszönöm a pályázatom véleményezésébe fektetett munkáját. A kérdésekre, megjegyzésekre az alábbiakat válaszolom.

**Tartalmi észrevételekre válasz:**

**1.** A cím választással nem állt szándékomban senkit sem félrevezetni. A Lynch szindrómával azért kezdtünk foglalkozni, mert a leggyakoribb öröklődő CRC daganat, egy tanulmány szerint azonban az esetek kb. 70%-ában még sem kerül felismerésre. A daganat kialakulásában itt is számos génnek kell aktiválódnia, vagy inaktiválódnia a tumor progresszió során, melynek vizsgálata igen tanulságos. Az MMR rendszer egyes génjeinek kieséséhez pl. jellemző daganat megjelenés társulhat, CRC mellett az MSH6 elnémulása endometrium daganat kialakulásával társul leggyakrabban.

A Crohn betegségben pedig jelentősen megnő a CRC kialakulásának esélye, ezért kis túlzással premalignus állapotnak is tekinthető.

**2-3.** Minden vizsgálatunkat igyekeztünk a betegjogok maximális szem előtt tartásával végezni, az orvosi titoktartás alapjaitól, a beleegyező nyilatkozatig, melyeket alapos szóbeli és írásbeli felvilágosítás előzött meg. A tanácsadást nem tekintettük (lehet, hogy hibásan) valódi genetikai tanácsadásnak, mint pl. a magzati prenatális tanácsadást, annál fogva, hogy mindössze egy szindrómát vizsgáltunk, melynek a kezelése bár komplex, de elsősorban a sebész kezébe van letéve. A familiaritás már az anamnézis felvételével felvetődhet, ez viszont még a rutin betegfelvétel része. Az immunhisztokémia (MLH1, MSH2, MSH6) szintén rutin ma már. Ennek ellenére ezt a tevékenységünket a szakmai ajánlások messzemenő figyelembevételével igyekeztünk kivitelezni a pszichés kockázat figyelembe vételétől a lehetséges korai daganat felismerés és műtét utáni követés nyújtotta előnyökig.

**4.** A betegek és hozzátartozóik lekérdezésére használt kérdőívet mellékelem. Az alap természetesen az Amsterdam és Bethesda kritériumok voltak.

**Kérdőív:**

Hány éves volt a vastagbél daganat felfedezésekor?

Volt-e már vastagbél tükrözéssel igazolt vastagbél polipja?

 Nem Igen

Ha igen, akkor hány éves korában, mekkora számban?

Szenvedett-e már korábban vastagbél daganatban vagy egyéb rosszindulatú daganatban?

 Nem Igen

 Ha igen akkor hány évesen és milyen típusú daganat volt az?

Van, vagy volt-e szülei, gyermekei vagy édestestvérei között vastagbél daganatban szenvedő beteg?

 Nem volt, 1, 2, Több is,

Van, vagy volt-e távolabbi rokonságában rosszindulatú vastagbél daganatban szenvedő beteg?

 Nem volt, 1, 2, Több is,

Amennyiben volt vastagbél daganatban szenvedő rokona, annak betegsége 50 éves kor előtt vagy után került felismerésre?

 Előtt Után,

Fordult-e elő családjában nőgyógyászati, gyomor, húgyúti vagy egyéb daganat?

 Nem Igen

Ha igen akkor milyen típusú, milyen fokú rokonában, hány éves korban?

**A kérdésekre válasz:**

**1.** Az antitestek, melyeket Vaclav Horejsi-től és Thomas Waldmann-tól kaptunk évtizedek óta forgalomban vannak és számos hivatkozás történt a velük végzett munka kapcsán. (Horejsi V. Folia Biol. (Praha) 1988.34:23-34, Waldmann T. : Janik J.E. PNAS USA 2015.112:13045)

**2.** Azért nem colorectalis a cím, mert rectumot nem vizsgáltunk egy esetben sem. Egyrészt a mesorectumot nem akartuk megbontani nyirokcsomó keresés miatt, másrészt a rectum daganatok kezelésében integráns alkotó a sugárterápia, ami valószínűleg befolyásolta volna az eredményeket.

**3.** A HNPCC adatbázis a saját klinikai számítógépünkön található. Valószínűleg, jelenleg más nem tud hozzáférni. Kollaboráció keretében nagyon szívesen dolgoznánk együtt más munkacsoporttal.

**4.** Azt gondolom, hogy nagyon előnyös lenne minden potenciálisan LS betegben megcsinálni a teljes vizsgálatsort, de erre a még jóval tehetősebb államokban sem vállakoznak. Ha az immunhisztokémia és a mikroszatellita vizsgálat pozitív, már jó az esély, hogy sikerült azonosítani egy LS-s beteget (eddig rutin vizsgálat is lehet). Viszont így valószínű, hogy számos beteget nem ismernénk fel, vagy nem pontosan azonosítanánk a betegség hátterét.

Nagyon fontos a biztonság mellett az is, hogy mely gén működése esik ki. Az MSH6 expresszió hiánnyal pl. együtt járhat a magasabb endometrium rák előfordulás. Ha nincs azonosítható MMR géneltérés még mindig lehet, hogy LS-val, vagy hasonló kórképpel nézünk szembe. Ugyanakkor, ha negatív a genetikai vizsgálat egy beteg rokonában az nyilvánvalóan nagy megkönnyebbülést jelent számára.

(A nemzetközileg is ajánlott **nomenklatúrát** a pályázat dolgozatában említettem:

HNPCC, Lynch szindróma, „LS-hez hasonló szindrómában” szenvedő betegek elnevezés, „Familial colorectal cancer type X” (FCRCTX), Muir-Torre szindróma, „Constitutional mismatch repair deficiency” szindróma.)

A napi gyakorlatban ez sajnos eléggé munka- és pénzigényes feladat. Általánosan biztosan nagy előrelépés lenne az is, ha mindenhol alapos AC, BG alapú kikérdezés történne még a beteg első bent fekvése idején, illetve a nem túl drága immunhisztokémia és MMS vizsgálat megtörténne. A betegnek **követést**, a családnak **szűrést** lehetne felajánlani. Ezzel mind a két jelentős gyógyulás esélyt biztosítanánk a betegnek és hozzátartozóinak.

**5**. A kérdésfelvetést nagyon helyénvalónak érzem, ugyanakkor nyirokcsomó kontrollt ugyanabból a betegből nem tartok kivitelezhetőnek etikai és mérési szempontból sem. Nehéz lenne nem tumoros, vagy nem a tumor által aktivált nyirokcsomót találni a betegben, valamint úgy eltávolítani, hogy ez ne legyen további megterhelés a műtét alatt, ezért folyamodtunk a perifériás vérhez.

A korábban számos sejtvonalon mért és közölt receptor asszociációra vonatkozó eredmény szintén további támpontot adott az aktuális eredmények értékeléséhez. (Bene L. 1994. J. Immunol. 24:2115, Damjanovich S. 1995. PNAS USA. 92:1122, Matkó J. 1994. J. Immunol. 152:3353, Jenei A. 1997. PNAS USA. 94:7269, Szöllősi J. 1996. J. Imunol. 157:2939, Bene L. 2004. BBRC. 322:678, Bacsó Z. 2002. BBRC. 290:635)

Az állatkísérletes modell jó próbálkozás lehet, nem dolgoztunk vele.

**6**. Méret alapján természetesen felvetődik az endoszkópos eltávolítás lehetősége. Óvatosság mindenképpen indokolt, mert a „flat cc”-k sokkal gyorsabban infiltrálják a submucosát és ezzel párhuzamosan nő a metasztatizáló képességük. Endoszkópos napi gyakorlat az aláinfiltrálás utáni mucosa elődomborodás értékelése. Ha ez a jel nincs meg, az endoszkópos eltávolítás mindenképpen kérdéses.

 Tisztelettel,

 Debrecen, 2016.06.08.

Dr. Damjanovich László