MNOT

BŐSZE PÉTER

A NŐORVOSI DAGANATGYÓGYÁSZAT SZAKVIZSGAKÖNYVE

A MAGYAR NŐGYÓGYÁSZ ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGÁNAK KIADVÁNYA (2024)

A NŐORVOSI DAGANATGYÓGYÁSZAT SZAKVIZSGAKÖNYVE

ÍRTÁK:
Arató Gabriella, Artner Attila, Baghy Kornélia, Bartók Róza, Bősze Péter, Dohán Orsolya, Hendrik Zoltán, Horányi Dániel, Koiss Róbert, Krasznai Zoárd, Lampé Rudolf, Lintner Balázs, Lőcsei Zoltán, Máté Szabolcs, Molnár Balázs, Molnár Szabolcs, Pálfalvi László, Petrányi Ágotha, Révész János, Rigó János, Szánthó András, Szathmári Erzsébet, Máté Szabolcs, Tóth Lajos Barna, Török Péter, Végváry Zoltán…

TARTALOM

Bevezetés

I. rész

A női nemi szervek anatómiája, szövet- és fejlődéstana

II. rész

A nőgyógyászati és egyéb vizsgálatok

III. rész

A szeméremtest betegségei, szeméremtestrák

IV. rész

A hüvely betegségei, hüvelyrák

V. rész

A méhnyak betegségei, méhnyakrák

VI. rész

A méhtest betegségei, méhtestrák

VII. rész

A méhkürt betegségei, méhkürtrák

VIII. rész

A petefészek betegségei, petefészekrák

IX. rész

Az emlő betegségei, emlőrák

X. rész

Határterületi betegségek

Fogalomtár

ELŐSZÓ

A könyv összeállítója (alapító főszerkesztője) bő harminc évtized távlatában alapította meg a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságát. Nevéhez fűződik a nőorvosi daganatgyógyászat megteremtése hazánkban és hivatalos elismertetése Európában, továbbá a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság létrehozása. Majd harminc éve alapította a Nőgyógyászati Onkológia című folyóiratot, amely ma már hivatalos folyóirata a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának és a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaságnak. Két évtizedet is meghaladó küzdelemmel megvalósította a nőorvosi daganatgyógyászati szakképzést. A szakképesítéssel megszűnt egyebek között az az elfogadhatatlan helyzet, hogy megfelelő (és hivatalos) daganatsebészeti szakképzettség nélküli orvosok végezzék a női nemi szervek daganataiban szenvedő betegek műtéteit; olyan műtéteket, amelyekhez csak önnön szorgalmukkal szereztek tapasztalatot – legtöbbször nem eleget. Egyetlen dolog hiányzott: a szakképesítéshez és annak gyakorlati alkalmazásához szükséges tananyag összeállítása, a szakvizsgakönyv. Azért szakvizsgakönyv a neve, mert nemcsak a szakképzéshez szükséges ismereteket tartalmazza, de a határterületi nőgyógyászati kérdéseket is.

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága adja ki, csakis a honlapján, szabadon elérhető formában. Használata ingyenes, még csak bejelentkezés sem kell hozzá, és le is tölthető, szintén szabadon és ingyenesen. Kereskedelmi forgalomba nem bocsátható. Nyomtatott formában nem jelenik meg, mert rövid idő alatt elavul. Kizárólag e-kiadásként korszerűsíthető folyamatosan, így biztosítható hogy naprakész legyen.

Minden tudomány gyakorlati alkalmazása elméleti ismereteken nyugszik. Így van ez a nőorvosi daganatgyógyászattal is. Daganatgyógyászati elméleti alapok vannak, külön nőorvosi daganatgyógyászatiak nincsenek, ezért foglalkozik külön könyv az elméleti alapokkal, de a kettő voltaképpen összetartozik. A nőorvosi daganatgyógyászat szakvizsgakönyve és A daganatgyógyászat elméleti alapjai így voltaképpen egy könyv, két részben.

A könyv céljáról, formájáról a hátlapon olvashatunk. Röviden: nemzedékeken átívelő alapkönyv, amely állandóan frissül az új ismertekkel. Nincs szükség mindig új könyvre, új szerkesztésekre. A könyv állandó szerkezetét egyszer kell elsajátítani, utána könnyű tájékozódni évtizedeken keresztül, ugyanis a frissítések is azonos szerkesztésűek lesznek.

Lényeges, hogy a szakmai anyagot sok szerző írja, és még többen fogják: bárki hozzászólhat, tehet javaslatot kiegészítésre, módosításra. Ekként a szakvizsgakönyv a szülészek, nőgyógyászok, daganatgyógyászok és minden olvasó együtt gondolkodásával születik, nem egyvalakinek az önálló nézete.

E szakismerettár második alapcélja: bizonyítani, hogy az orvostudomány is lehet magyar nyelvű, és mint ilyen, megtanulható és alkalmazható. Ez kezdetben okozhat némi nehézséget, ám hamarosan megszokottá és gyönyörködtetővé válik. Nem utolsó szempont, hogy a magyar nyelven írt ismeretek elsajátítása is sokkal könnyebb.

A mű fenntartása, állandó bővülése és magyar nyelvűsége a kiadó Társaság vezetőségének a felelőssége, a mindenkori elnök irányításával. Ők nevezik ki a főszerkesztőt és a szerkesztőbizottságot – ha már én nem tudom szerkeszteni – a folytatásra, amely a legszigorúbban csak a könyv magyar nyelvűsége szerint megengedett. Ezért és a könyv kiadásáért végtelen hálával tartozom a „gyermekem”, a Társaság vezetőségének.

Bősze Péter, 2024 szeptemberében

8

A PETEFÉSZEK RÁKJA ÉS EGYÉB BETEGSÉGEI

Összeállította: BŐSZE PÉTER

Írták: Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Sed eget ullamcorper est. Nulla consequat ipsum sollicitudin, imperdiet quam vel, laoreet tellus. Cras nec vulputate urna. Nulla quis lacinia ante, eget viverra magna. Ut tempor blandit dolor, quis tincidunt justo posuere non. Nam sit amet elit in neque mollis suscipit. Cras sit amet purus pharetra, viverra velit et, commodo ex. Duis vestibulum vehicula neque, nec vulputate augue maximus et.

8d HÁMEREDETŰ PETEFÉSZEKRÁK

ÖSSZEÁLLÍTOTTA: BŐSZE PÉTER

A hámeredetű petefészekrák kifejezés meglepőnek tűnhet, hiszen a rák a hámsejtekből kiinduló daganat. A nemzetközi szövettani felosztásban mégis szerepel – epithelial ovarian cancer –, talán azért, mert a petefészek más sejtféleségéből kiinduló rosszindulatú daganatokat (csírasejt-, granulosasejt-daganatok) is a petefészekrák fogalomkörébe sorolnak.

MEGHATÁROZÁS, OSZTÁLYOZÁS

Bősze Péter, Hendrik Zoltán

Hámeredetű petefészekráknak a petefészekben keletkező hámsejtrákot nevezzük. Hangsúlyos a petefészekben keletkező, mivel kialakulhat a méhkürtből vagy a medence más területének a petefészekbe került hámsejtjeiből is. A saját vagy megtapadt hámsejtekből keletkező petefészekrák megjelenésében egyforma, genetikailag azonos; megkülönböztetésük az orvoslás szempontjából sem lényeges. Csupán a meghatározás pontosítása végett.

Ismert, hogy, a méhkürt és a hashártya hámja azonos ébrényi eredetű, az ébrényi testüreg (coeloma) hámjának burjánzásából kialakult Müller-csőből származik. A Müller-csőből eredő különféle hámszövet (petevezető, méh, hüvely felső harmada, hashártya hámja) klinikailag és biológiailag is közel azonos; ekként a belőlük keletkezet rákok is. Ezt tükrözi közös eredetnevük: Müller-csői mirigyrákok (adenocarcinomas of Mullerian origin). Közös származásuk alapján a hámeredetű petefészekrákot, méhkürtrákot és hashártyarákot egy csoportba sorolják.

ASZÖVETSZERKEZETI OSZTÁLYOZÁS

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerint, a hámeredetű petefészekrák osztályozása azonos a méhkürtrákok és az elsődleges hashártyarákok szövettani osztályozásával; a WHO a hármat egy csoportba vonta. A következő csoportokat különbözteti meg:

Savós petefészekrák	
határeseti, alacsony fokozatú petefészekrák (5%)	bordeline, low-grade serous ovarian cancer (LGSOC)
magas fokozatú petefészekrák (70–80%)	high-grade serous ovarian cancer (HGSOC)
Nyákos petefészekrák (3%)	mucinous cancer (MC)
alacsony fokozatú petefészekrák	low-grade mucinous ovarian cancer
magas fokozatú petefészekrák	high-grade mucinous ovarian cancer
Savós-nyákos petefészekrák	
határeseti, nem csoportosított, meghatározott fokozatú, áttöréses	
Méhhámszerű petefészekrák (10%)	endometrioid cancer (EC)
alacsonyfokú méhhámszerű petefészekrák	low-grade endometrioid ovarian cancer
magas fokozatú méhámszerű petefészekrák	high-grade endometrioid ovarian cancer
Világos sejtes petefészekrák (10%)	clear cell carcinoma (CCC)
Brenner- daganat (1–2%)	Brenner tumor
Elkülönületlen rák (1–2%)	undifferentiated cancer

KIEGÉSZÍTÉSEK:

- A hámeredetű petefészekrákok szövetszerkezet nagyon sokféle, messze nem egységes. Alapvetően négy főcsoport van (savós, nyákos, méhhámszerű és világos sejtes), a többi módfelett ritka.
- A p53-pozitív magas fokozatú savós, magas fokozatú világos sejtes és magas fokozatú méhámszerű rákokat egybeveszik a *magas fokozat*ú rákok, avagy a *HGSOC* fogalomköreként.
- A savós-nyákos petefészekrák külön csoportba sorolásának jogosságát többen kétségbe vonják; a méhhámszerű petefészekrák változatának tekintik. Nevük arra utal, hogy savós és nyákos együttes daganatok, amely nem igaz; csupán a méhnyakra emlékeztető szövetszerkezetűek.
- A határeseti rákok a petefészekrákok ~15%-ában fordulnak elő.
- Gyakorlati jelentőségű, hogy a hámeredetű petefészekrákok zöme (>95%) magasfokú savós petefészekrák.

Szöveti elkülönülés szerint két fokozatot: alacsony fokozatú (*low-grade*, low risk) és magas fokozatú (*high-grade*) formát különít el. A WHO szövetszerkezeti felosztásába nem építi be a génhibákat, fehérjeváltozásokat.
A szöveti szerkezet részleteit az egyes daganatformák leírásánál ismertetjük.

KLINIKAI OSZTÁLYOZÁS

A hámeredetű petefészekrákoknak nemcsak a szöveti szerkezetük sokféle, hanem a biológiai viselkedésük, genetikai hátterük, kialakulásuk, kórjóslatuk és gyógyszerérzékenységük is. Ezt a sokféleséget áthidalandó, korábban megkülönböztettek I-es és II-es formájú petefészekrákot.

• I-es formájú petefészekrákok. A petefészkekben alakulnak ki a petefészek sejtjeiből, vagy a petefészekbe zárt (inclusion cyst) egyéb, például méhhámsejtekből. Rákelőző állapotból, általában méhnyálkahártyásságból* (endometriosis) képződnek, összefüggnek a tüszőrepedésekkel, lassan növekednek, a kezeléssel szemben kevéssé ellenállók. Rendszerint függelékképlet formájában mutatkoznak. A méhhámszerű, a világos sejtes, a nyákos és az alacsonyfokú savós daganatok tartoznak közéjük. mindegyiknek van jóindulatú és határeseti formája, ugyanavval a névvel. Ezeket általában korai állapotban fedezzük fel, kőrjóslatuk kedvező. Szokványos a BRAF, kRAS, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1a és a PPP2R1a gén hibája. A hámeredetű petefészekrákok 25%-a tartozik ide.

• II-es formájú petefészekrákok. Többnyire méhkürt eredetűek, de kialakulhatnak a petefészek-tömlők falában és a petefészekfelszín sejtjeiből. Gyorsan növekednek, szétszóródnak, és érzékenyek a sejtmérgező gyógyszerekre. A magas fokozatú savós és a magas fokozatú méhámszerű petefészekrák, carcinosarcoma és az elkülönületlen (undifferenciated) rákok tartoznak ide. Jellegzetesen a daganatgátló gének hibáihoz (BRCA, PT53 stb.) kötöttek, a PT53 hibája jóformán mindegyikben előfordul; a BRCA-hiba ~50%-ban. Rendszerint előrehaladott állapotban kórismézzük, általában végzetes daganatok.

Ezt a felosztást ma már nem alkalmazzuk.

Klinikai szempontból elkülönítünk örökletes és szórványos* petefészekrákot:

- Örökletes az a petefészekrák, amelynek kialakulásában rákképződésre hajlamosító csírasejtes génhibának is van szerepe (l. oldal).
- A szórványos* petefészekrák a nem csírasejtes DNS-zavarokból keletkező rák.

GENETIKAI OSZTÁLYOZÁS

A hámeredetű petefészekrákoknak a méhtestrákokhoz hasonló genetikai csoportosításuk nincs. Ezekben a daganatokban is egyre inkább napi gyakorlattá válik a daganatsejtek genetikai arculatának felmérés: milyen génmásulások, DNS-hibák fordulnak elő benne. A kezelés ennek alapján való megválasztása, egyére szabása. A szokványos gyógyszeres kezelést általában adjuk, a genetikai vizsgálatok alapján inkább kiegészítéseket teszünk. Talán a leglényegesebb annak felfedése, hogy van-e p53-hiba vagy nincs. Ez előbbi kórjóslata sokkal rosszabb.

Háromféle jelközvetítési zavar emelhető ki:

- MAPK-jelzésközvetítés (MAPK/ERK pathway). Ebben leginkább a kRAS és BRAF gének eltéréseinek van szerepe; az alacsonyfokú és a magasfokú daganatokban is előfordul.
- PI3K–AKT–mTOR jelzésközvetítés (PI3K pathway). Ennek gátlása elősegíti a rákképződést; ez a hámeredetű petefészekrákok 30%-ban figyelhető meg.
- WNT–β-katenin jelpálya (WNT–β-katenin signalling pathway). Az alacsonyfokú méhhámszerű petefészekrák kialakulásában van jelentősége.

HR-hiányos állapot

A kétszálas DNS-törés hasonmás átrendeződéses* hibajavításának (homologous recombination repair, HR) hiányossága a petefészekrákok ~30%-ában fordul elő, sok örökletes formában. Legtöbb a BRCA1 és BRCA2 hibájából adódik, de előfordul más HR-gének (RAD51c RAD51d, BRIP1 stb.) eltéréseiből is.. Főleg a magasfokú savós petefészekrákok tartoznak közéjük.

Párhibajavítás

Kis (~2%) csoportot alkotnak a párhibajavítás* (mismatch repair) génjeinek (MSH1, MSH2, MSH6 és PMS2) hibájából keletkező petefészekrákok (Lynch-baj).

KÓRKIALAKULÁS SZERINTI CSOPORTOSÍTÁS

Kórkialakulásuk szerint a hámeredetű petefészekrákok három csoportba osztályozhatók.

- A méhkürt hámsejtjeiből kialakulók. Kétféle elképzelés ismert:
  - A leváló ép hámsejtek a tüszők repedésekor a petefészekbe kerülnek, kis zártömlők* (inclusion cysts) keletkeznek, amelyből kóros hámburjánzással jön létre a rák. Ez elsősorban az alacsonyfokú savós petefészekrákok származnak ilyenekből.
  - A méhkürtben TP53-hibás sejtek képződnek, és ezek zárulnak a petefészekbe (elősejtszökés*, precursor escape). A TP53-hibás sejt leválhatnak a méhkürt korai TP53-hibás burjánzataiból*(benign-appearing early serous proliferations [ESPs] with TP53 mutations) vagy a méhkürt hámbeli rákjából (STIC, serous tubal in situ carcinima). A magasfokú savós petefészekrákok jönnek így létre.
- A méhnyálkahártyásságból fejlődők. Jellegzetesen az alacsonyfokú méhhámszerű és a világos sejtes petefészekrákok keletkezési formája.
- A Walthardt-hámfészkekkel összefüggők; feltételezhetően a Brenner-daganatok és a nyákos petefészekrákok kóreredetében van szerepük.

Minden bizonnyal keletkezik petefészekrák a petefészek felszíni sejtjeiből, valamint a kóros méhnyálkahártya sejtjeinek a méhkürtön át való szóródásával is.

KITERJEDSÉG STERINTI CSOPORTOSÍTÁS

FIGO-OSZTÁLYOZÁS

A FIGO módosította az osztályozást 2014-ben *(2. táblázat)*. A hámeredetű petefészekrákok, a hashártyarákok és a méhkürtrákok – közös eredetük alapján – egyetlen besorolásba került, amelyben – ha lehet – az eredethelyet is jelöljük. Lényeges továbbá, hogy az osztályozás az összes petefészek-daganatra vonatkozik a hámeredetű, a csírasejtes, az alapszöveti stb. petefészekrákokat is magában foglalja.

2. táblázat. A petefészek-, a méhkürt- és a hashártyarák FIGO-stádiumai

FIGO-stádium		Meghatározás
I		Az elváltozás a petefészekre vagy a méhkürtre (egyik/mindkettő) szorítkozik; nyirokcsomó-, távoli áttét nincs. A hashártyaráknál nem lehet első stádiumot meghatározni.
	IA	A folyamat csak az egyik petefészekben/méhkürtben fejlődik ki, a felszínen nincsenek rákos felrakódások, a daganattok ép, rákos sejteket tartalmazó hasvíz/mosófolyadék nincs.
	IB	A folyamat mindkét petefészekre/méhkürtre kiterjed, a felszínen nincsenek rákos felrakódások, a daganattok ép, rajta növedékek nincsenek, rákos sejteket tartalmazó hasvíz/mosófolyadék nincs.
	IC	IA vagy IB stádiumú daganat, amelynél: • IC1 A daganat megreped a műtét alatt, • IC2 A daganat már a műtét előtt megrepedt, avagy a felszínen daganatos növedékek vannak, • IC3 Ráksejtek a hasvízben/hasi mosófolyadékban.
II		A daganat egy vagy mindkét petefészket/méhkürtöt érinti és a kismedencére is ráterjed, avagy elsődleges hashártyarák. (szívós összenövések, bennük ráksejtekkel az I. stádiumú daganatot II. stádiumra emeli)
	IIA	A folyamat ráterjed a méhkürtökre és/vagy a méhre és/vagy a petefészekre. (közvetlen terjedés és/vagy áttét)
	IIB	A folyamat más kismedencei szerveket is érint (közvetlen terjedés és/vagy áttét)
III		A daganat egy vagy mindkét petefészket/méhkürtöt érinti vagy elsődleges hashártyarák, hasüregi és/vagy a hashártya mögötti nyirokcsomókba terjedéssel ….ra terjed, illetve a daganat a medencében helyezkedik el, de szövettanilag igazolhatóan ráterjed a vékonybélre és/vagy csepleszre. Felszínes máj áttét III stádiumnak felel meg
	IIIA1	Csak a nyirokcsomóban van (sejt- vagy szövettanilag igazolt áttét) IIIA1(i) Nyirokcsomóáttét ≤10 mm. IIIA1(ii) Nyirokcsomóáttét >10 mm.
	IIA2	Hasüregi hashártyán rákfelrakódások, nyirokcsomóáttéttel vagy a nélkül.
	IIIB	Látható, ≤2 cm-es hashártyai áttétek, nyirokcsomóáttéttel vagy a nélkül. (A máj és lép felszínén lévő áttétek is idetartoznak; a szervállományban nincs áttét.)
	IIIC	Látható, >2 cm-es hashártyai áttétek, nyirokcsomóáttéttel vagy a nélkül. (A máj és lép felszínén lévő áttétek is idetartoznak; a szervállományban nincs áttét.)
IV		Távoli – hashártyán kívüli – áttét.
	IVA	Mellkasi izzadmány, benne ráksejtek (sejtvizsgálat)
	IVB	Májállományban áttét és áttét a hasüregen kívüli szervekben, beleértve az ágyéki és a hasüregen kívüli nyirokcsomókat, a köldökáttétet és a belek falán áthatoló ráknövekedést.

TNM- (TUMOR, NODE, METASTASIS) BESOROLÁS

Elsődleges daganat (primary tumor, pT)

pTX elsődleges daganat nem kereshető; nincs róla adat

pT0 nincs elsődleges daganat

pT1a (FIGO IA) a daganat csak az egyik petefészekben van, a tok megtartott, felszínen nincs daganatos növekedés, hasvízben/hasi mosófolyadékban nincsenek ráksejtek

pT1b (FIGO IB) a daganat mindkét petefészekben van, a tok megtartott, felszínen nincs daganatos növekedés, hasvízben/hasi mosófolyadékban nincsenek ráksejtek

pT1c (FIGO IC) a daganat csak az egyik vagy mindkét petefészekben van, és valamelyik a következők közül:

pT1c1 (FIGO IC1) a daganat az eltávolításkor megreped

pT1c2 (FIGO IC2) a daganat a műtét előtt megrepedt, avagy a felszínen daganatos növekedés van

pT1c3 (FIGO IC3) ráksejtek vannak a hasvízben/hasi mosófolyadékban

pT2a (FIGO IIA) a daganat ráterjed a méhre, egyik vagy mindkét méhkürtre; avagy áttétet ad bennük.

pT2b (FIGO IIB) ráterjedés vagy áttét egyéb medencei szerveknél

pT3a (FIGO IIIA2) mikroszkopikus áttét a medencén kívüli (a medenceszél feletti) hashártyában; **függetlenül**, hogy **társul-e nyirokcsomóáttét**tel

pT3b (FIGO IIIB) látható áttét a medencén kívüli (a medenceszél feletti) hashártyában, függetlenül, hogy **társul-e nyirokcsomóáttét**tel

pT3c (FIGO IIIC) a máj vagy a lép tokján látható áttét (az alapállomány ép); **függetlenül**, hogy **társul-e nyirokcsomóáttét**tel

Környéki nyirokcsomók (regional lymph nodes, pN)

pNX a környéki nyirokcsomók nem kereshetők; nincs róla adat

pN0 nincs áttét a környéki nyirokcsomók

pN0(i+) különálló ráksejtek a környéki nyirokcsomókban (≤ 0.2 mm)

pN1a (FIGO IIIA1i) piciny áttétek (> 0.2 mm – ≤ 10 mm) a környéki nyirokcsomókban

pN1b (FIGO IIIA1ii) nagyobb áttétek (>10 mm) a környéki nyirokcsomókban

Távoli áttét (distant metastases, pM)

pM0 nincs távoli áttét

pM1a (FIGO IVA) mellkasi folyadék ráksejtekkel

pM1b (FIGO IVB): áttét a máj vagy lép alapállományában, bélüregbe terjedő áttét és/vagy a hasüregen kívül áttét, beleértve a hasüregen kívüli és az ágyéki nyirokcsomókat

Elsődleges daganat (primary tumor, pT) méhkürt

pTX elsődleges daganat nem kereshető

pT0 nincs elsődleges daganat

pT1a (FIGO IA) a daganat csak az egyik méhkürtben van, a tok megtartott, felszínen nincs daganatos növekedés, hasvízben/hasi mosófolyadékban nincsenek ráksejtek

pT1b (FIGO IB) a daganat mindkét méhkürtben van, a tok megtartott, felszínen nincs daganatos növekedés, hasvízben/hasi mosófolyadékban nincsenek ráksejtek

pT1c (IC): a daganat csak az egyik vagy mindkét méhkürtben van, és valamelyik a következők közül:

pT1c1 (FIGO IC1) a daganat az eltávolításkor megreped

pT1c2 (FIGO IC2) a daganat a műtét előtt megrepedt, avagy a felszínen daganatos növekedés van

pT1c3 (FIGO IC3) ráksejtek vannak a hasvízben/hasi mosófolyadékban

pT2a (FIGO IIA) a daganat ráterjed a méhre, egyik vagy mindkét petefészekre; avagy áttétet ad bennük

pT2b (FIGO IIB) ráterjedés vagy áttét egyéb medencei szerveknél

pT3a (FIGO IIIA2) mikroszkopikus áttét a medencén kívüli (a medenceszél feletti) hashártyában; **függetlenül**, hogy **társul-e nyirokcsomóáttét**tel

pT3b (FIGO IIIB) látható áttét a medencén kívüli (a medenceszél feletti) hashártyában, függetlenül, hogy **társul-e nyirokcsomóáttét**tel

pT3c (FIGO IIIC) a máj vagy a lép tokján látható áttét (az alapállomány ép); **függetlenül**, hogy **társul-e nyirokcsomóáttét**tel

TŰNETEK ÉS KLINIKAI MEGNYILVÁNULÁS

Bősze Péter, Hendrik Zoltán

TÜNETEK

Általában enyhék és nem jellegzetesek. A leggyakoribbak: hasi felfújódás, teltségérzés már kevés étel fogyasztása után is. hányinger, hasi feszülés és kellemetlenség érzés, megváltozott bélműködés, hátfájdalom, vizelési panaszok, gyengeség, fogyás, ez szinte mindig megelőzi a betegség felismerését.

HASÜREGI FORMÁI

A petefészekrák elhelyezkedése a hasüregben változatos. Lehet:

- Körülírt képlet a kismedencében. Egy- vagy kétoldali, kisebb nagyobb, környezetével nem, kevéssé vagy szívósan összekapaszkodó, kitöltheti az egész medencét.
- Szétterjedt a hasban. A petefészekrák jellemzően hamar ráterjed a hasi szervekre. A szóródás néhány áttéttől a hasüreg csaknem teljes kitöltéséig terjedhet. Terjedése a hasüregi folyadékáramlás irányát követi, ezért az áttétek bizonyos helyeken előszeretettel fordulnak elő. Leginkább a csepleszben keletkezik áttét; egy-több, kisebb-nagyobb különálló góc, de a cseplesz egészét beszűrő is, aminek következtében a cseplesz keskeny lapos, göcsörtös képletté válik (csepleszbog).
- Hashártyai. A rákos átalakulás a hashártya felszínén szétszóródva jelenik meg (hashártyai rákosodás), a petefészkeknek is csak a felszínén, esetleg nagyon felszínesen beterjedve látható, de lehetnek a petefészkek teljesen épek is.

Elvben a hashártyai rákosodás nem petefészekrák, de attól megkülönböztethetetlen és közös eredetű, ezért soroljuk közéjük. Nemzetközi elnevezése: primary peritoneal carcinoma (PPC); magyarul elsődleges hashártyarák. A betegség ismérvei a Gynecology Oncology Group meghatározásában:

- a petefészkek szabályos nagyságúak, vagy jóindulatú elváltozás miatt nagyobbak;
- a hasüregi rákosodás kifejezettebb, mint a petefészek felszínén lévő;
- a petefészekben nincs rák, legfeljebb a kéregbe terjed a felszínről, legtöbb 5 x 5 mm^2 nagyságig.

Mindegyik formájában lehet hasvíz; kevéstől sok literig. Ha sok van, a hasüregi áttétek szinte lebegnek benne. Nyirokcsomóáttétek is keletkezhetnek mindegyiknél; a medencei és a főerek körüli nyirokcsomókban egyaránt.

TÁVOLI ÁTTÉTEK

Petefészekráknál távoli áttétnek a hasüregen kívüli, illetőleg a májban, lépben keletkező áttéteket nevezzük. Mellkasban, agyban, csontokban stb. is előfordulhatnak.

GYAKORISÁG, HALÁLOZÁS, KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

Horányi Dániel, Pálfalvi László, Bősze Péter

GYAKORISÁG, HALÁLOZÁS

A petefészekrák a negyedik leggyakoribb nőgyógyászati rosszindulatú betegség (emlő, méhnyak és méhtest után következik), a nők összes rosszindulatú daganatos betegsége miatti halálozások közül a kilencedik (4,4%; harmadik az emlőrák és a méhnyakrák után) (1). 85–90%-ban hámeredetű. Átlagosan 63 éves korban ismerik fel, a halálozáskori átlagéletkor pedig 70 év. Az életkor szerinti előfordulást az *1. táblázat* mutatja. Magyarországon évente ~1200 új eset fordul elő, és ~600 nő hal meg petefészekrák miatt.

1. táblázat. A hámeredetű petefészekrák életkor szerinti eloszlása

A hámeredetű petefészekrák életkor szerinti eloszlása	
20 éves kor alatt	1,3%
20-34	4%
35-44	6,8%
45-54	18,1%
55-64	24,6%
75-84	15,3%
84 éves kor felett	7,7%

Az ötéves túlélés lényegesen eltér a stádiumok szerint: I-II. stádiumban 70−90%, III-IV. stádiumban <30%.

A hámeredetű petefészekrák *BRCA1-* és *BRCA2-hiba* esetében fiatalabb életkorban jelenhet meg, akárcsak a Lynch- (HNPPC, herediter nonpolyposis colorectal cancer) bajhoz kötötten előforduló petefészekrák (összes petefészekrák 1%-a).

KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

A petefészekrák kialakulását számos tényező befolyásolja. A legjelentősebb kockázati tényezők: az életkor, a korai serdülés, késői vérzéselmaradás, a gyermektelenség, a meddőség, a változókori hormonkezelés, a soktömlős petefészekbaj, a méhnyálkahártyásság, továbbá genetikai és környezeti tényezők.

Életkor 4

Az életkor előrehaladásával a petefészekrák előfordulása is gyakoribb lesz, 50 éves kor alatt 2%-kal, 50 éves kor felett évente 11%-kal.

Korai serdülés, kései változókor 4

A korai első havivérzés és késői utolsó miatt több petesejt érik és reped meg, ezáltal a petefészek felszíne többször károsodik, ez pedig elősegítheti a petefészekrák kialakulását. Meghatározó eltérés van az 52 éves kor után, illetve a 45 éves kor előtt bekövetkezett vérzéselmaradás és a petefészekrák veszélye között; ez utóbbi növeli a kockázatot. Minden peteérésekkel eltöltött év 2–7%-kal emelheti a petefészekrák kialakulásának valószínűségét.

Szülések, vetélések 4

Ismert, hogy a petefészekrák kockázatát a várandósságok csökkentik. Lényegi különbséget van a szült és a nem szült nők között: már egyetlen szülés is csökkenti a petefészekrák kialakulását, minden további várandósság 8%-kal. 35 éves kor feletti szülés szintén fokozhatja a védettséget a petefészekrákkal szemben, a terhességmegszakítás és a vetélés azonban nem befolyásolja. Legalább 12 hónapi szoptatás is meghatározóan mérsékli az előfordulását, a szoptatással töltött évek 10%-kal; minden egyes gyermek hosszas szoptatása, hathavonként 14%-kal mérsékli a petefészekrák előfordulást.

ÖSSZEGEZVE: a fentiekből látható, hogy a hámeredetű petefészekrák szorosan összefügg az élethossznyi tüszőrepedéssel; ha sok (korai serdülés, késői változókor, kevés szülés, rövid idejű szoptatás), fokozódik a veszély. A tüszőrepedés gyulladásszerű (proinflammatory) választ vált ki a méhkürt petefészki végében, amely átalakulhat rosszindulatúvá. Ha sokszor történik (gyakori tüszőrepedés), nagyobb a veszély.

Meddőség

A meddőség kockázatnövelő tényező. A meddőség kezelésében alkalmazott petesejtérlelés és -kilökődés fokozása nem növeli a petefészekrák kockázatát.

Változókori hormonkezelés

Az irodalmi adatok szerint a változókori hormonkezelés valamelyest növeli a petefészekrák kialakulásának kockázatát (a becsült kockázat: 1,24; 5 éves használatnál 1,02, 6–10 éves használatnál 1,13 és több mint 10 éves használatnál 1,21). Népességi tanulmányok alapján: öt évig hormont szedő 1700 nőnél eggyel több petefészekrák alakul ki.

Soktömlős petefészekbaj

Az irodalomban megoszlanak a vélemények: egyes elemzések kockázatnövelő tényezőként említik (OR 2.52), míg mások ellenkező következtésre jutottak.

Méhnyálkahártyásság

A méhnyálkahártyásságok 5–15%-ában keletkezik hámeredetű petefészekrák; rendszerint fiatalabb korban és korai állapotban fordul elő. Nem bizonyított, hogy a méhnyálkahártya-szigetek eltávolításával csökkenthető a veszély, ami közös kórkialakulásra utal.

Genetikai tényezők

Családi érintettség; emlő- és petefészekrák előfordulása a családban, kivált első fokú rokonoknál. Ez a legjelentősebb hajlamosító tényező.

A hámeredetű petefészekrákok kialakulásában örökletes genetikai tényezők is van szerepük: a BRCA1 gén hibája az életkori kockázatot (fiataloknál 1,3%) 35–46%-ra, a BRCA2 gén hibája 13–23%-ra emeli. A BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2 és a BARD1 génhiba is fokozza a petefészekrák kialakulását. A BRIP1 5,8%-os, a RAD51C 5,2%-os, a RAD51D (hibajavító gének [Lynch-baj]) 12%-os életkori kockázatot jelenthetnek.

Környezeti tényezők

Egyéb kockázati tényezők: dohányzás, környezeti hatások, elhízás (40 feletti testtömegérték, BMI) stb. fokozzák a kockázatot. A hintőporban található talkum, amely alkalmanként akár szennyezett lehet a rákkeltő azbeszttel, szintén növeli a hámeredetű, elsősorban a nem nyákos petefészekrákok képződését Rostdús, D-vitaminban gazdag étrend, sok mozgás csökkenti a petefészekrák keletkezését, a leghatásosabban a fogamzásgátló tabletták szedése.

SZŰRÉS ÉS MEGELŐZÉS

Bősze Péter, Horányi Dániel, Pálfalvi László

SZŰRÉS

A petefészekszűrés célja a rák korai állapotban való felismerése, a petefészekrák eredetű halálozás csökkentése. A szűrése népességi szinten nem megoldott, noha rendkívüli erőfeszítéseket tettek, és nagyon sok pénzt fektettek bele. Szűrésre a CA125 és más daganatjelzőket, valamint a hüvelyi ultrahangvizsgálatot használták; ezeket külön-külön és sokféle együttesben is alkalmazták, de a halálozás számottevően egyikkel sem csökkent; viszont jelentősen nőtt a felesleges beavatkozások, vizsgálatok, műtétek száma.

Sajátos a ROCA-módszer (Risk of Ovarian Cancer algorithm (ROCA). Lényege: a CA125 egyedi értékének az emelkedését veszi figyelembe: például egy év alatt 13 U/ml-ről 27 U/ml értékre emelkedik, noha mindkettő az élettani értékeken belül van, mégis kórosnak értékeli, mert korai petefészekrákot jelezhet. Ha az érték emelkedik, hüvelyi ultrahangvizsgálat szükséges – ezt nevezzük kétlépcsős szűrésnek. A vizsgálatok csak részben lezártak. Az átlagnépességben nem csökkent a petefészekrák eredetű halálozás, de családi petefészekrákos esetekben sokkal több a korai stádiumban felismert daganat. A ROCA-módszer hosszú távú hatékonyságának megítélése – csökkenti-e a halálozást? – még várat magára.

Megfontolások

■ A népesség szűrése a petefészekrák korai felfedezésére nagyon is kívánatos. Az I. stádiumú betegek 90%-a gyógyítható, a II. stádiumúak ötéves túlélése 70%, a III–IV-ban lévőkké azonban csak 20% – a petefészekrákok 80%-át III–IV. stádiumban ismerjük fel. Számítógépes kísérletek igazolták, hogy a petefészekrák korai felismerése 10–30%-ban hosszabbítaná a túlélést, és kifizetődő (4).

■ A petefészek megfelelő szűrési módszere szigorúan meghatározott. Mivel a petefészekrák előfordulási aránya 1/2500, a szűréshez nemcsak igen érzékeny (≥75%), hanem rendkívül fajlagos (≥99,7%) módszer szükséges – a 10%-os előrejelző érték (10 műtéttel legalább 1 rák felfedezése) csak így érhető el. A fajlagosság javításával csökkenthetők a felesleges beavatkozások. A nagykockázatú népesség (örökletes petefészekrák) szűrésénél mások a követelmények, mivel jóval gyakoribb a petefészekrák.

■ A sikeres petefészekszűréshez elméletileg elsősorban a magasfokú savós petefészekrákok korai felismerése szükséges, mivel az előrehaladott petefészekrákok zömét ezek adják. Kérdés: ezen rákok korai felismerése is olyan kedvező túlélési arányú lenne-e, mint az olyan I–II. stádiumú petefészekrákoké, amelyekben alacsonyfokú stb. rákok is vannak.

■ Időelőnyhiba* (lead-time bias). A szűrési eredmények értékelésénél figyelembe kell venni az időelőnyt*, azt az időtartamot, amely a koraitól az előrehaladott rák kialakulásáig tart. Ennyi idővel akkor is hosszabb a túlélés, ha a szűrés nem befolyásolja. A beteg hosszabban él, noha ez nem a szűrés következménye.

Egyéb szűrési lehetőségek

■ Más fehérjejelzők. Több mint 110 félét vizsgáltak egyedileg, a CA125-tel együtt vagy más együttesekben. Közülük a HE4, a transztiretin, a CA15.3 és a CA172.4 terjedt el leginkább; a HE4-et a gyakorlatban is alkalmazzuk: néhány esetben felfedezi a CA125 által nem felismert petefészekrákot. A CA15.3 és a CA172.4 a MUC1 nyákfehérje két különböző antigenitású változata. Szokványos szűrésre nem váltak be.

■ Sajátellenanyagok (autoantibodies). A hibás gének által kódolt kóros fehérjékkel szemben a szervezetben azonnal ellenanyagok képződnek, sokszor már a méhkürt-, petefészekrákok kezdetekor, amikor a ráksejtekről levált fehérjejelzők mennyisége még elenyésző.

A hámeredetű petefészekrákokban előforduló sokféle kóros fehérje ellenanyagát vizsgálták; elsődlegesen a kóros p53 ellenanyagot, mivel a TP53 gén hibája a leggyakoribb; a magasfokú savós rákok 96%-ában fordul el. A klinikai vizsgálatok arra mutattak rá, hogy az ellenanyagok kimutatásával a rákos átalakulás hónapokkal, akár egy-két évvel korábban jelezhető, mint a CA125-mérésével (5). Hasonló megfigyeléseket tettek többek között az EpCAM-, IL8-, PLAT-, MDM2-, cMYC-, HOXA7-ellenanyagokkal is.

Összegezve megállapítható, hogy az ilyen ellenanyagok mérésével a daganatok jóval korábban és érzékenyebben fedezhetők fel, mint más módszerrel, és csaknem 100%-os fajlagossággal. Természetesen csak azokat a daganatokat jelzik, amelyekben az adott gén hibás, és kóros fehérjét képez. Helyük a szűrési gyakorlatban még kísérleti szinten van. A jövő egyik legígéretesebb lehetősége.

■ Genetikai jelzők. Négyfélét vizsgálnak esetleges alkalmazásra. Ezek a rákos átalakulás kezdetén már jelen vannak, ezért jóval korábban, hónapokkal, évekkel hamarább jelezhetik a petefészekrákot, mint a ráksejtekről levált fehérjejelzők. Fajlagosságuk csaknem 100%-os, és természetesen csak azokat a daganatokat jelzik, amelyekben előfordulnak. A gyakorlatban elsősorban a CA125-vizsgálat kiegészítéseként jönnek szóba – jelenleg mindegyik kísérleti szinten van.

• Keringő daganat-DNS*. A daganatokból kiszabadult DNS-részek nemzetközi neve: circulating tumor DNA (ctDNA),. Ezek könnyen elkülöníthetők a nyiroksejtek

DNS-étől, mert jóval kisebbek: 140–170 bázispárnyi szakaszok. Elsősorban a sejtvégzet folyamatakor szakadnak le. Megfelelő módszerekkel (deep sequencing and droplet digital polymerase chain reaction, PCR) ezekből a rövid szakaszokból is kimutathatók a génhibák, az ép válzat elvesztése, a DNS-metilezés, a másolatszám-módosulat (copy number variation) és az egynukleotidos módosulatok is. A szűrés szempontjából a TP53 génhiba a legjelentősebb; hasznosan kiegészítheti a CA125-tel végzett szűrést. Össze is állítottak több daganatjelzős vizsgálótálcát (CancerSEEK), melynek segítségével a petefészekrákot 85%-ban a CA125 és a TP53-hiba közösen igazolta (6). A kettő együttes vizsgálatának érzékenysége tehát meghaladja a megkívánt (75%) érzékenységi szintet.

• DNS-metilezés. A daganatgátló gének túlmetilezése (csökkent kifejeződése), valamint az onkogének csökkent metilezése (fokozott kifejeződése) gyakori a petefészekrákokban; a túlmetilezés főleg az előrehaladott rákokban figyelhető meg. A BRCA1 fokozott metilezése ~10%-ban fordul elő – HR-hiányos állapot keletkezik.

A metilezés-fajlagos PCR (Methylation-specific PCR (MSP) módszer rendkívül érzékeny: egyetlen metilezett válzatot is képes felismerni; alkalmas a keringő szabad DNS-ek (cell-free DNA, cfDNA) metilezettségének vizsgálatára is. A metilezett szabad DNS-ek kimutatásával a petefészekrákok egészen kezdeti szakaszukban és >90%-os fajlagossággal ismerhetők fel.

• Mikro-RNS (miRNS) microRNA (miRNA). Rövid, 18–24 nukleotidból álló, nem kódoló, egyláncú RNS-szakasz; gátolja a génkifejeződést az átírt mRNS fordításának megakadályozásával; kapcsolódik az mRNS-hez. Egyetlen miRNS számos gént szabályoz, többnyire valamely biológiai folyamatban (például jelközvetítés) részt vevő géneket. Feltehetően ~1000 miRNS van, ezek több ezer gén tevékenységét irányítják, jellegzetesen egymással összehangolva. A miRNS vagy az Argo2 (Argonate 2) dajkafehérjéhez kötődve kering, ellenállva a ribonukleázoknak, avagy a sejtkívüli tér hólyagcsáiban (extracellular vesicles, EVs) van.

Miután a mikro-RNS-ek együttesen hatnak, valószerűtlen, hogy egyetlen mikro-RNS jelző lehet, hálózatuk vizsgálata (neural network) viszont nagyon is alkalmas a daganatok felismerésére: érzékenysége 75%, fajlagossága 100%. A CA125-től független jelző.

• Váladék-DNS. A petefészekrák és a méhkürt szoros kapcsolata miatt a méhkürt váladékába is vannak daganat-DNS-ek, amelyek a méhen keresztül kifolynak a hüvelybe. Ezek a keringő-DNS-ekhez hasonlóan vizsgálhatók a hüvelyváladékban (tampon), a méhnyaki (PapSEEK) és a méhüregi váladékban, például folyadékalapú kenetvizsgálatból (molecular Papanicolaou [Pap] tests). Minél feljebbről veszünk váladékot, annál nagyobb a találati biztonság. Általában több génhibát, génhiány együttesét vizsgálják. A fajlagosság 100%-os, de az érzékenység nem elegendő. Kérdés, hogy a kimutatott génhiba rákot jelez-e, avagy a gyakori kóros sejtekből származik – tisztázásához vizsgálatok szükségesek.

Összegezve a népességi petefészekszűrése, noha nagyon is szükséges, a jelenlegi mórszerekkel nem javasolt; a nemzetközi és a hazai útmutatók is ellenzik. A módszerek fajlagossága ugyan megfelelő, a kétlépcsős megközelítés (molekulajelző, ha pozitív, képalkotó vizsgálat) tetszetős is, de az érzékenység a betegség ritka előfordulása miatt nem elegendő. A veszélyeztetettek szűrése azonban helyénvaló – a petefészekrák közöttük jóval gyakoribb (l. örökletes petefészekrák). Költséghatékony szűrés rendkívül fajlagosság első jelzőtől és jóval érzékenyebb képalkotó (második) vizsgálattól várható.

Gyakorlati tanács: ha bármilyen okból CA125-meghatározást végzünk, az eredmény megőrzése lényeges: későbbi vizsgálatok összehasonlítási alapja lehet.

MEGELŐZÉS LEHETŐSÉGEI

A petefészekrák megelőzésében szerepelhet a hormonális fogamzásgátlás, a szülés, a kétoldali petefészek- és petevezeték-eltávolítás, a szoptatás, az aszpirin, a kalcium és a D-vitamin is.

Hormonális fogamzásgátlás

A petefészekrák kialakulását csökkentő hatása régóta ismert. A 45 népességi tanulmányt elemző adatok szerint a petefészekrák előfordulása a fogamzásgátlót használók és nem használók között lényegileg különbözik: 10 éves hormonális fogamzásgátlás a petefészekrák előfordulását 70 évesnél fiatalabbaknál 1,2/100 nő arányról 0,8/100 nő arányra csökkentette, a halálozás pedig 0,7-ről 0,5-re csökkent. Minden ötévnyi használat átlagosan 28%-kal mérsékli a kockázatot; 35 éves kor alatt 34%-kal, 35 éves kor felett 14%-kal.

A függelékek eltávolításának kérdése méheltávolításkor

A jóindulatú betegségek miatt végzett méheltávolítás ma is a leggyakoribb nőgyógyászati műtét. Sok évtizedes a vita a függelékek egyidejű eltávolításáról a petefészekrák megelőzésére. Az utóbbi egy-két évtizedben az épnek látszó petefészkek megtartása került előtérbe, mivel ennek számos előnyét figyelték meg. Az irodalmi adatok nem egységesek, a gyakorlat szempontjából a következők állapíthatók meg.

- A petefészkek eltávolítása a méh kivételekor csökkenti a petefészekrák kialakulását; a kockázati arány az átlagnépességben 0,12; ennek alapján javasolják a petefészkek kivételét. Minél gyakoribb a petefészekrák valamely népességben, annál kifejezettebb a védőhatás. A petefészkek eltávolítása bizonyítottan csökkenti az emlőrákok veszélyét is. Az irodalomban ezt a szempontot nem elemzik mélyrehatóan.
- ▪ A petefészkek kivételének számos hátránya van (l. oldal). Ezek mindenkor mérlegelendők. A kiegészítő függelékeltávolítás műtéti szövődményei (vérzés, sérülés) nem számottevők.

• Új megvilágításba helyezi a kérdést az, hogy a petefészekrákok zömét kitevő és a petefészekrákok miatti halálozásért leginkább felelős magas fokozatú savós rákok valószínűleg a méhkürtből erednek. Ezért elegendő a méhkürtök eltávolítása, amelynek hátránya jóformán nincs, a műtéti megterhelés és a szövődmények elhanyagolhatók, és kürtfolyadékgyülem sem keletkezhet. Ez a módszer folyamatban lévő tanulmányok tárgya.

ÖSSZEGEZVE: A petefészek- és emlőrák szempontjából átlagos kockázatú betegek jóindulatú betegség miatti méheltávolításánál nem helyénvaló az épnek látszó és még szabályosan működő (rendszeres havivérzés) petefészkek eltávolítása, ha nem fokozott az emlőrák veszélye. A méhkürt méhen kívüli részének kivétele vagy az alsó rojtkivágás* (distal fimbriectomy) viszont szükséges; az utóbbi általában elegendő, ha nincs családi terheltség. Sarkalatos a petefészekhez kapaszkodó rojt (fimbria ovarica) kivágása. A méhkürtcsonkolás lehetőségét, mint a petefészekrák megelőzésének módját, mindig tárgyaljuk meg a beteggel. Műtéti kockázata jóformán nincs, az asszony egészségére sem hátrányos. Lényeges, hogy a petefészkek vérellátása ne sérüljön; a megfelelően végzett műtéttel nem károsodik a petefészkek tevékenysége.

Ha a petefészkek nem működnek és/vagy nem épek, eltávolításuk feltétlenül javasolt: bizonyított, hogy csökkenti az emlőrák kockázatát, és megkönnyítik a hormonkezelést. Ha eltávolítjuk a petefészkeket, a hormonok adása mindig szóba jön. Minden döntés egyedi és a beteggel közös. A nagy kockázatú asszonyoknál alkalmazandó szempontokról az ….oldalon olvashatunk.

Aszpirin

Védőhatása nem bizonyított: azoknál a nőknél merült fel, akik kisadagban (150 mg) szedték 5 évnél hosszabb ideig (25). További vizsgálatok szükségesek.

Fokozott kalciumbevitel

Kockázatcsökkentő szerepe szintén felvetődött. Hatásmódja pontosan nem ismert, feltételezhetően az emelkedő kalciumszint csökkenti a parathormon képződését, ezért csökken a máj- és a csontsejtek IGF1 (insulin-like growth factor 1) termelése. Az IGF1 mérsékli a sejtosztódást, gátolja a sejtvégzetet, és mivel a rosszindulatú átalakulás összefügg az IGF1 jelfogó fokozott megjelenésével, az IGF1 gátlása a sejtosztódás fékezésével hátráltathatja a petefészekrák kialakulását is.

D-vitamin

Szerepe a petefészekrák megelőzésében is felvetődött. A sejtosztódáson és a sejtek anyagcseréjén keresztül gátolhatja a daganat kialakulását.

A KÓRISMÉZÉS LEHETŐSÉGEI

Bősze Péter, Molnár Balázs, Artner Attila, Szatmári Erzsébet, Máté Szabolcs, Pálfalvi László

A KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI KÓRISMÉZÉS LEHETŐSÉGEI

Molnár Balázs

A hámeredetű petefészekrák kórjóslata még mindig rossz. Ennek több oka van:

• Nincs széles körű, szakmailag elfogadott, bizonyítékokon alapuló petefészekszűrési rendszer, ezért a petefészekrákot legtöbbször előrehaladt stádiumban ismerjük fel. Végeznek ugyan „szűrésnek” nevezett vizsgálatokat – a nőgyógyászok és a társszakmák is –, de ezek legtöbbször feleslegesek: a felismert daganatok száma nem lett több.

• A megfelelő szemlélettel jól alkalmazható kórismézési lehetőségek ellenére sok a téves értelmezés, valamint a szakmai elveket nem követő műtét.

• A nem megterhelő kórismézési módszerekre (például hastükrözés) nem gondolunk, vagy alkalmazásuk nem célirányos. Sok esetben még mindig a has megnyitásakor derül ki, hogy eltávolítható-e a daganat.

• A felhasi műtétek alkalmazása nélkül nem érhető el a teljes sejtcsökkentés, és nem javíthatunk túlélési eredményeinken.

• Az ellátás eredményességét csökkenti a daganatgyógyászati éberség és a megfelelő sebészeti jártasság hiánya.

A kórismézés célja nemcsak a daganat felismerése és rosszindulatúságának igazolása vagy elvetése, hanem a stádiumbecslés és a kezelés tervezése is.

Kórelőzmény

Mint minden kórisme felállításakor, itt is a személyes kórelőzménnyel kell kezdeni a kivizsgálást, amely a gondolkodásunkat alapjaiban irányíthatja. A panaszok mellett lényeges a daganatos háttér tisztázása: volt-e nemi szervi, emlő-, gyomor- vagy vastagbéldaganata, kapott-e besugárzást, fordult-e elő a családban daganatos betegség stb. A petefészekrák klinikai tünetei általánosak, nem jellemzőek a daganatra, döntően előrehaladott stádiumban válnak egyértelművé. Külső testi változások (haspuffadás, haskörfogat-növekedés, fulladás, hasi- és kisme-

dencei nyomási tünetek, mélyvénás rögösödés) is csak későn jelentkeznek. Ennek ellenére ezek feltárása is lényeges.

A beteg vizsgálata

A méhnyak- és méhtestrákokkal ellentétben, a petefészekrákoknál a nőgyógyászati vizsgálat jelentősége csökkent az elmúlt évtizedekben, mivel nem alkalmas a folyamat viselkedésének becslésére és a kiterjedtség meghatározásra sem. A műtéti tervezést segítheti a végbél vizsgálata, de ez csak vastagbéltükrözéssel együtt megfelelő. Tapintható köldökáttét (Mary Joseph nővér csomó [Sister Mary Joseph Nodule]), köldök körüli visszértágulat, sárgaság és a hasvíz megjelenése felhasi, mellkasi érintettségre utal. Elkülönítő kórismézési szempontból fontos a hüvely–végbél vizsgálat; a méh körüli kötőszövet beszűrtségéről tájékoztat. Ezek segítségével lehetséges az eltérő viselkedésű és terjedésű kismedencei daganatok (hólyag-, méh-, végbél-, függelékdaganat) elkülönítése.

Laboratóriumi vizsgálatok

Petefészek-daganatos betegek laboratóriumai vizsgálatai a beteg általános állapotának, valamint a daganat jelenlétének és jó- vagy rosszindulatúságának megítélésében segíthetnek.
Általános vizsgálatok:

- minőségi és mennyiségi vérkép
- májműködés: GOT, GPT, AP, direkt és indirekt bilirubin, LDH
- veseműködés: kreatinin, húgysav, GFR
- véralvadási vizsgálatok: PI, TI, APTI, D-dimer, LMWH mellett Xa faktor szintje
- vérionok meghatározása

A mennyiségi vérképben az élettani tartomány felső határához közeli vagy azt meghaladó vérlemezkeszám és a vashiányos vérszegénység lehet figyelemfelkeltő.

A BRCA gének vizsgálata a petefészekrákos betegek alapvizsgálatához tartozik, vagyis minden esetben elvégzendő: jelentősen befolyásolja a kezelési tervet (l. oldal). .

Lényegesek a daganatjelzők:

• CA125, HE4. A petefészek hámeredetű rákjának nincs jellegzetes daganatjelzője, ennek ellenére szokásosan elvégezzük a CA125 és a HE4 meghatározását. Haszna elsődlegesen a függelékképletek jó- vagy rosszindulatú folyamatainak elkülönítésében lehet. Ha emelkedett a kiindulási szintjük, jól alkalmazhatók a kezelés hatásosságának mérésére, illetve a kiújulás előrejelzésére.

A CA125 szintje a savós rákok 93%-ában, a világos sejtes daganatok 50%-ában, a méhhámszerű (endometrioid) daganatoknak pedig a 100%-ában emelkedik, a nyákos petefészekrákoknál viszont nincs lényeges változás a CA125 szérumszintjében. Élettani határai sem egységesek (változókor előtt <65 U/ml, utána 35 U/ml (1) – jóllehet sokan a változókor előtti nőknél is a 35 U/l értéket tekintik az élettani érték felső határának).

A HE4 (human epididymis protein 4) jobb kórjóslati jelző, és a jóindulatú petefészek-folyamatok elkülönítésében is pontosabb, mint a CA125 egyedüli mérése (fajlagossága 93% szemben a CA125 78%-ával). Mivel a vesék választják ki, a szérumszintje emelkedhet a csökkent veseműködésűekben is. Előnye, hogy nem függ a havivérzés időszakától (tüszőérés-, sárgatestszakasz), és a hormonális fogamzásgátlás sem befolyásolja.

A CA125 és HE4 együttes meghatározása lényegesen növeli a kórismézési értéküket.

• AFP, hCG. Csírasejtes daganatok elkülönítésére alkalmazható válogatott esetekben,

Összetett elemzési rendszerek

Több mutató rendszerbe foglalt alkalmazása a függelékképletek jó- vagy rosszindulatú természetének valószínűsítésére olyan betegeknél, akiknél műtétet terveznek. Segítségével azt lehet eldönteni, hogy szükséges-e a beteget daganatközpontba utalni. Szokásosan kétfélét (RMI és ROMA) használunk.

■ RMI1-érték (risk of malignancy index, magyarul: rosszindulatúság-kockázati mutató*). Ennél a vizsgálatnál a CA125-meghatározás eredményét, a változókor-állapotot és az ultrahangvizsgálat leletét pontozzuk; a végső pontszám a három érték szorzatából adódik – 200 pont felett pozitív. A módszer ultrahangvizsgálatban jártas szakembert igényel.

Megjegyzés: Kidolgozták az RMI2-értékrendszert is. Ez abban tér el, hogy a változókor utáni pontszám és a ≥3 UH-pontszám értéke 4 a 3 helyett (6). A 200 pontos határértéken nem változott.

Az RMI-érték kiszámítása:		
Változókor-állapot (M)	előtti állapot = 1 pont	
	utáni állapot = 3 pont – RMI2-nél = 4 pont	
Ultrahangjelek (UH)	több rekeszűség	van = 1 pont; nincs = 0 pont
	tömött rész	van = 1 pont; nincs = 0 pont
	kétoldaliság	van = 1 pont; nincs = 0 pont
	hasvíz	van = 1 pont; nincs = 0 pont
	áttét	van = 1 pont; nincs = 0 pont
Ha az 5 jel pontszáma	0, UH = 0	
	1, UH = 1	
	2–5, UH = 3 - RMI2-nél, ha a pontszám 2–5, UH = 4	

A CA125 koncentrációját U/ml egységben adjuk meg.

Az RMI-érték a három pontszám szorzata: M x UH x CA125. Példa: M = 3, UH = 1, CA125 = 100 U/ml, RMI = 300.

■ ROMA (risk of malignancy algorithm). A CA125, HE4 és a változókor-állapot alapján számolható (regressziós elemzéssel). Ennél a vizsgálatnál az emberi tényezőből adódó különbség elhanyagolható, és kisebb a vizsgálatok közötti szórás.

A számítás módszere kétlépcsős: először az előrejelzési mutatót (PI), majd ennek alapján a rosszindulatúság valószínűségét (PP).

PI (predictive index, előrejelzési mutató):
változókor előtt PI = -12.0 + 2.38 x LN(HE4) + 0.0626 x LN(CA125)
változókor után PI = -8.09 + 1.04 x LN(HE4) + 0.732 x LN(CA125)

Ezek ismeretében a PP (predictive probability, előrejelzési valószínűség]) %-ban adható meg.
ROMA% = $\exp^{PI}$/ (1 + $\exp^{PI}$) x100

Pozitívnak tekintjük a kockázatbecslést, ha változókor előtti érték 13,3%, változókor utáni 27,7% felett van.

A két pontrendszer érzékenységében pontosabb a ROMA (66 vs. 86%), de a fajlagosság azonos (75%). A ROMA módszer napi alkalmazása független az ultrahangos lehetőségtől/jártasságtól, nem daganatgyógyászati központban is azonosan alkalmazható, megfelelő döntést hozva a további ellátásról.

■ Vannak a napi gyakorlatunkban kevésbé elterjedt rendszerek is:

OVA1-teszt (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay). Öt daganatjelző fehérje (proteomic biomarkers) szérum-szintjének mérésével végzik. Ezek: CA125, β2-mikroglobulin, apolipoprotein-A1, transztiretin és transzferrin (az első kettő emelkedik, a másik három csökken a petefészekrákos betegekben). OvaCalc számítógépes módszerrel számolják. A pontérték határai: 0 és 10. A változókor előtt 5,0 pont felett, változó kor után 4,4 pont felett tekinthető pozitívnak. Érzékenysége 96%, de fajlagossága csak 35% (7). Olyan 18 év feletti nőknek ajánlják, akiknek 5 éven belül nem volt daganatos betegségük, függelékképletük van, amelyet műteni kell. A tesztet az FDA 2009-ben engedélyezte, de széles körben nem terjedt el, mert sajátos laboratóriumi igényű és drága.

Képalkotó vizsgálatok

A klinikai kórismézés meghatározó része. Fontos ismételten hangsúlyozni, hogy a megfelelő kórisme felállítása a társszakmáknak a daganatok felismerésében jártas szakembereivel való együttműködéssel lehetséges. Az ultrahangvizsgálat – a hasi és a hüvelyi egyaránt – azonnal felveti a daganat gyanúját, és kiválóan alkalmazható a függelékképletek jó- vagy rosszindulatú voltának megítélésében (IOTA, l.… oldal). A CT-t és MR-t főként második lépésben alkalmazunk. A CT-t gyakrabban választják, és könnyebben hozzáférhető, de az áramlásgátlásos MR pontosabb, különösen a műthetőség szempontjából meghatározó helyek daganatos beszűrtségének megállapításában (1. táblázat). A képalkotó vizsgálatok (l. oldal) döntő szerepe nem a kórisme felállításban, hanem a stádium pontosításában és a műthetőség megítélésében van.

1. táblázat. A CT és MR pontossága %-ban a műthetőség szempontjából meghatározó helyek daganatos beszűrtségének megállapításában

	CT	MR
Nem eltávolítható távoli áttét	73,4 (64–80)	97,9 (93–99)
Patkóbél, gyomor, béltörzsi verőér (truncus coeliacus) érintettsége	93,6	97,6
Kiterjedt rákosodás	80,1 (72–86)	85,7 (90–98)
Nagyér érintettsége	94,7 (88–98)	98,9 (94–100)

Mintavétel

A nőgyógyászati vizsgálat alkalmával a hüvelyen keresztül vagy ultrahanggal vezérelve a hasfalon át lehetőség van sejtminták, szövetminták vételére is. Ezt a módszert az elsődlegesen nem műthető, előrehaladt stádiumú vagy rossz általános állapotú betegeknél alkalmazzuk. Célja, hogy elhanyagolható megterheléssel szövettanilag is igazoljuk a betegséget, és elkezdhessük a gyógyszeres kezelést. A Douglas-üreget kitöltő daganatból való mintavételnél a vizsgáló kéz védelme, illetve a méh hátsó falának követése segít elkerülni a belek, erek sérülését. A mélyen fekvő képleteket ultrahanggal vezérelve szúrjuk meg. Mindegyiknél hengeres szövetmintát (core biopsy) veszünk sajátos eszközzel (1. ábra); nemcsak a biztosabb kórmegállapítás miatt, hanem mert nagy ellenállást kell a tűvel áttörni, és erre a vékonytű kevésbé megfelelő. Gyakorlati tanács, hogy a zárszerkezet elsütését követően 90’-al fordítsuk el az eszközt, mert a kihúzásnál így nyerhetünk értékelhető mintát.

1. ábra. Hengeres szövetminta vételi eszköz

ÖSSZEGZÉS

A petefészek hámeredetű rákjának kórismézése összetett folyamat, egyre kifinomultabb, de nem mindig megfelelő pontosságú. Mégis törekednünk kell a betegség korai felismerésére, szövettani azonosítására, a kiterjedtséghez illesztett kezelésre, a túl- és alulkezelés elkerülésére. Ezért szükséges a megfelelően tervezett és kivitelezett klinikai vizsgálat, melynek módszerei egymást kiegészítve teszik lehetővé a betegség gyors és pontos megállapítását.

AZ ULTRAHANGVIZSGÁLAT SZEREPE

Artner Attila

Az ultrahangvizsgálatnál is érdemes figyelembe venni a betegség terjedésének, előfordulásának adatait. A hámeredetű petefészek-daganatok stádium és életkor szerinti megoszlása nagyon változatos. Általában mégis elmondható, hogy az előrehaladott stádium az idősebb, a kezdeti betegség a fiatalabb nőknél fordul elő. A petefészekrákok főleg a 60 év feletti korosztályt érintik, míg a csírasejtes és ivarlécdaganatok leginkább a fiatalabb korosztályt sújtják. Ezek az adatok, noha nem alaktani mutatók, mégis tájékoztatók, felhasználhatók a véleményezésben.

Az a tény, hogy valamely petefészek-folyamat jó vagy rosszindulatú-e, jelentősen befolyásolja a kezelési tervet és a beteg túlélését. Az előrehaladott betegség felismerése szintén fontos a túlélés és a kezelés szempontjából is; a beteg mielőbb érkezzen meg a daganatsebész nőgyógyászhoz.

A FÜGGELÉKKÉPLET JÓ- VAGY ROSSZINDULATÚ VOLTÁNAK MEGKÜLÖNBÖZTETÉSE

Képalkotó vizsgálatokkal és daganatjelzőkkel valószínűsíthetjük a függelékképlet jó vagy rosszindulatú voltát; biztos a szövettani vizsgálat. Legelső a hüvelyi ultrahangvizsgálat, ez önmagában is döntő lehet; szokásosan az IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) elveket alkalmazzuk (érzékenység 93, fajlagosság 80%, negatív előrejelző érték 0,99).

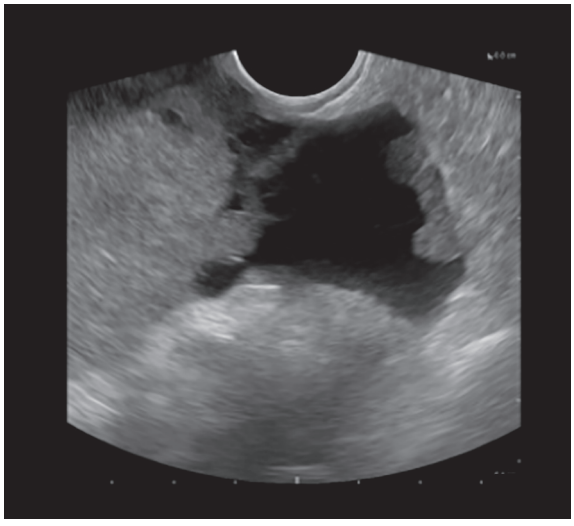
Ebben egyszerű, alapvető képi kórismézési meghatározásokat bevezetve értékelték a kismedencei képleteket *(1. táblázat),* eldöntendő, hogy azok jó- vagy rosszindulatúak. A módszer helyességét előretekintő vizsgálatsorozatban bizonyították.

1. táblázat. Az International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) alapmeghatározásai

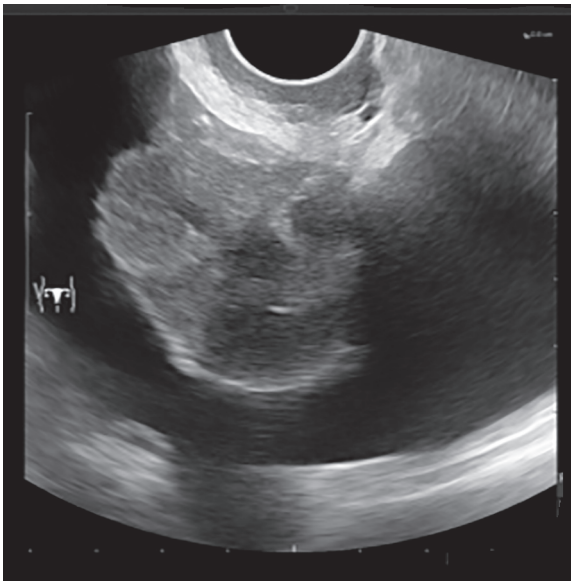
KÉPLET: egyosztatú, tömött egyosztatú, többosztatú, tömött többosztatú, tömött.
TARTALOM: echomentes, echoszegény, egynemű, közepesen echogén, bevérzéses vagy kevert.
SZERKEZET: tömött anyag, szemölcsös szerkezet vagy fali egyenetlenség (jelenléte és mérete).
TÖMÖTT ÖSSZETEVŐ: olyan echogenitású képlet mely szövet benyomását kelti. A kásadaganat (dermoid) fehér tömött képlete nem tömött szövet, miként a véralvadék és a nyákos szövet sem.
FAL: a 3 mm-nél nagyobb kiemelkedés a szemölcsös növedék; ha a kinövés kisebb, mint 3 mm, fali egyenetlenségnek mondjuk.
SZABÁLYTALANSÁG: lehet szabálytalan a belső fal vagy egy tömött képlet körvonala.
HASVÍZ: olyan kóros mennyiségű szabad folyadék, mely a kismedence fölé ér.
EREZETTSÉG PONTOZÁSA: nincs erezettség = 1, csekély erezettség = 2, közepes erezettség = 3, teljes erezettség = 4
SZÍNKÓDOLT ÁRAMLÁS VIZSGÁLAT: nincs áramlás = 1, csekély áramlás = 2, közepes áramlás = 3, erős áramlás = 4

Az International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) szabályai:

- M-szabályok (rosszindulatú elváltozásra utaló jellegzetességek; M-jellegzetességek):
  - szabálytalan szerkezetű tömött daganat,
  - legalább négy szemölcsös növedék *(1. ábra),*
  - hasvíz *(2. ábra),*
  - szabálytalan többosztatú tömött részeket tartalmazó daganat, melynek legnagyobb átmérője legalább 100 mm,
  - nagy sűrűségű színtartalom színkódolt keringésvizsgálatnál.



1. ábra. Rosszindulatú petefészek-daganat belfelszínén szemölcsös növedékekkel. A növedékek nagyobbak 3 mm-nél. Bal oldalán egy nagyobb tömött szövet is látható



2. ábra. Szabad hasi folyadékban lebegő petefészekrák. Felritkult, vizenyős szövet képezi. Az egész petefészket magában foglalja

- B-szabályok (jóindulatú elváltozásra utaló jellegzetességek; B-jellegzetességek):
  - egyosztatú tömlő,
  - amennyiben tömött rész fordul elő, annak legnagyobb átmérője nem nagyobb 7 mm-nél,
  - hangárnyék jelenléte,
  - sima felszínű többosztatú daganat. amelynek átmérője nem nagyobb 100 mm-nél,
  - nincs számottevő keringés színkódolt keringésvizsgálattal.

- Egyszerű szabályok
  - Első szabály. Amennyiben egy vagy több M-jellegzetesség van jelen és B-jellegzetesség nem található, a daganatot rosszindulatúnak ítéljük.
  - Második szabály. Amennyiben egy vagy több B-jellegzetesség van jelen és nincs M-jellegzetesség, a daganatot jóindulatúnak ítéljük.
  - Harmadik szabály. Amennyiben M- és B-tulajdonságok is előfordulnak, a vizsgálat bizonytalanul értékelhető; második vonalbeli képalkotó vizsgálat javasolt.

A tárgyban nagyon sok közlemény jelent meg, ezeket egybevetéssel (metaanalízis) elemezték. 47 cikkben összesen 19 674 függelékképlet értékelése szerepelt, közülük 13 953 (70,9%) jó-, 5721 (29,1%) rosszindulatú volt.

Az egyszerű ultrahang-értékelési szabályokat alkalmazó módszerrel 93%-os érzékenység és 80%-os fajlagosság érhető el; az alacsonyabb fajlagossági érték a sok hamisan pozitív lelet előfordulásának a következménye – ebben a vizsgálati módszerben ugyanis bizonytalanul értékelhető leletek alapján is rosszindulatúságot véleményeztek. Az IOTA-módszert hatékonyabbnak találták, mint a már több mint négy különböző alcsoportra bővült RMI-ket.

Az IOTA vizsgálati módszer hatékonysága egyszerűségében és egységességében rejlik: a különböző vizsgálók értékelései összehasonlíthatók, és az ultrahangos értékelési módokban kevésbé jártasak is könnyen eligazodnak.

Ha a nem képzett vizsgáló M- és B-jellegzetességeket is lát (bizonytalanul értékelhető vizsgálat), szakértő ultrahangos bevonása szükséges – az ultrahangos szakember ugyanis számos alkalommal képes volt ilyen esetben is a megfelelő döntésre.

ÖSSZEGZÉS

Összességében kijelenthető hogy az ultrahangvizsgálat kellő gyakorlat birtokában képes elkülöníteni a rosszindulatú hámeredetű petefészek-daganatokat a jóindulatú petefészek-elváltozásoktól. A gyakorlatban talán ez az egyik legfontosabb adat a betegek kezelése szempontjából.

EGYÉB KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK: CT, MR ÉS PET (PET–CT)

Szatmári Erzsébet, Máté Szabolcs.

A PETEFÉSZEK DAGANATOK ELKÜLÖNÍTŐ KÓRISMÉJE

A petefészkek területén észlelt daganatnál törekedni kell arra, hogy megbecsüljük a rosszindulatúság valószínűségét, mert ez nagyban meghatározza a kezelési tervet. Gyanús elváltozásnál több tényezőt is figyelembe kell venni a műtéti terv felállításánál: a beteg korát, általános állapotát és a gyermekvállalási szándékát.

A kockázatbecslésben az ultrahangvizsgálattal észlelt szerkezeti jegyek és a daganatjelzők értékei irányítanak. Az esetek 20–25%-ában azonban az ultrahangvizsgálattal látott kép nem egyértelmű, vagy az elváltozás túlér az ultrahangvizsgálat látómezején, avagy a beteg vizsgálata alkati okokból nehezített. Ekkor a kismedencei MR-felvétel adhat pontosabb képet a daganatról. A rosszindulatúság gyanúját az ultrahang- és az MR-képeken egyaránt a kevert, tömör-tömlős szerkezet, a vastag sövények és a belső növedékek jelenléte veti fel. Az MR-nél a különféle anyagok eltérő idő alatt térnek vissza az alapállapotukba, ezért megítélhető még a víz-, a zsír-, a kollagén-, a vér-, a kalcium-, a melanin- vagy a fehérjetartalom is; ezek az adatok az elváltozások szövettani szerkezetére engednek következtetni. A szerkezet még inkább valószínűsíthető gadolínium használatával, valamint a működési képalkotó módszerek segítségével.

A fiatal betegeteknél gyakrabban előforduló határeseti (borderline) daganatok megkülönböztetése képalkotó vizsgálatokkal nem megbízható. Ezek a daganatok szintén tömör részeket tartalmazó sövényes, tömlős szerkezetűek, ezért ezek alapján

a korai stádiumú hámeredetű daganatoktól nem lehet egyértelműen elkülöníteni, és a daganatjelzők vizsgálata sem igazít útba.

Az ESUR (European Society of Urogenital Radiology) ajánlása szerint az ultrahangvizsgálattal egyértelműen nem tisztázható elváltozásokat a szokványos T1-, T2-súlyozott felvételek mellett, a működési MR-módszerrel (dinamikus MR, diffúziósúlyozott MR) is javasolt vizsgálni. Erre külön kórismézési folyamatvizsgálatot dolgoztak ki.

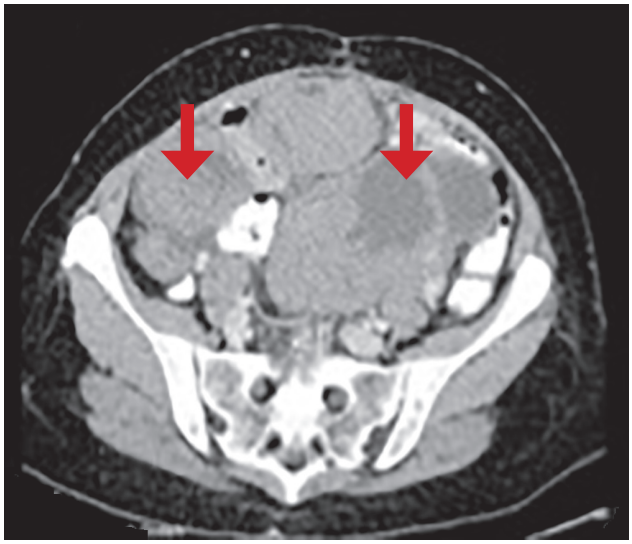
> Előretekintő, sokközpontú vizsgálatban egyszerűsített, ötpontos osztályozási rendszer, az úgynevezett ADNEX-MR számítás alapján tanulmányozták, hogy mennyire lehet a jó- és a rosszindulatú petefészek-daganatokat elkülöníteni. A módszer 94,9%-os érzékenységgel és 97,5%-os fajlagossággal ismerte fel a rosszindulatú daganatokat. A vizsgálók közötti egyezőség szintén nagy volt. A határeseti daganatok elkülönítésére nem volt megfelelő, ehhez a működési MR alkalmazása szükséges. A rendszer további finomítását tervezik a daganatjelzők és más képalkotó modalitások bevonásával.

A PET–CT az ultrahangvizsgálattal biztonsággal nem azonosítható függelékképletek megítélésére nem kifejezetten ajánlott, mivel a termékeny életszakaszban a szabályos petefészkek és a jóindulatú terimék is halmoznak, lehetnek álpozitívak, a tömlős vagy elhalt részeket tartalmazó képletek pedig álnegatívak.

A PET–MR az anatómiai részleteket ugyan finomabban tudja ábrázolni, mint a PET–CT, a távoli áttétek leképezésében azonban nem hatékonyabb. Tekintetbe véve a jelentős vizsgálati költséget és a nehéz hozzáférhetőséget, használatát a mindennapi klinikai gyakorlatba egyelőre nem érdemes beépíteni.

A RÁK KITERJEDTSÉGÉNEK ÉS ELTÁVOLÍTHATÓSÁGÁNAK FELMÉRÉSE

Az előrehaladott petefészekrák jellegzetes jele a hashártya érintettsége és a hasvíz *(1. ábra)*. Ilyenkor az alapkérdés: mennyire kiterjedt, eltávolítható-e a daganat? Ennek eldöntésére a leghatékonyabb képalkotó vizsgálati módszer a mellkast, hasat és kismedencét is leképező CT. Számos tanulmányt végeztek annak eldöntésére, hogy a CT-leleteken mely eltérések tekinthetőek az eltávolíthatóság jelzőjének. Korábban a májkapu, a jobb rekeszkupola vagy a kiterjedt bélérintettség jelentette az eltávolíthatóság határát. Az utóbbi egy-két évtizedben kialakult kiterjesztettebb sebészeti beavatkozások túllépték a korábbi határokat; jelenleg nincs olyan egységesen elfogadott képalkotói feltételrendszer, melynek alkalmazásával kiválaszthatók lennének azok a betegek, akiknél eredményes műtét nem kivitelezhető.



1.ábra. CT-felvétel. Kétoldali savós tömlős mirigyrák (nyilak jelölik)

A HÁMEREDETŰ PETEFÉSZEKRÁKOK ÁTTÉTEINEK JELLEGZETES CT-JELEI

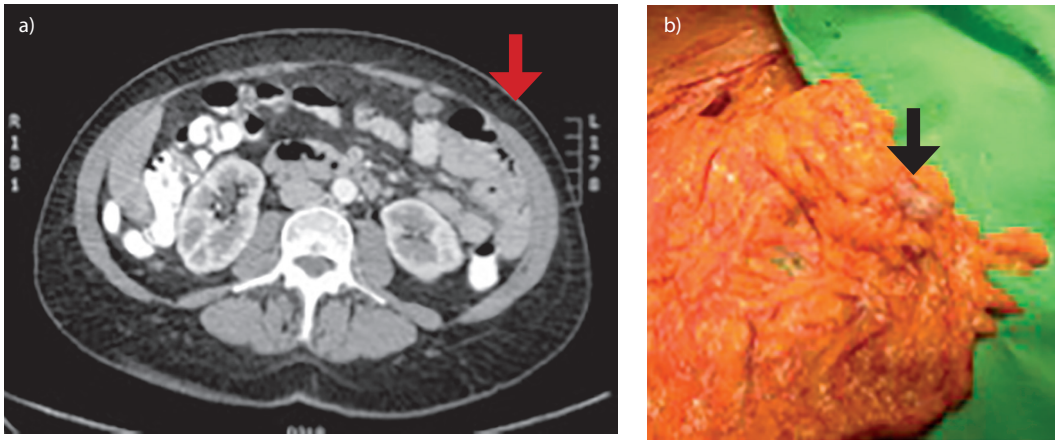
Hasvíz

Jelenléte a rosszindulatúság gyanúját erősíti. Hashártyai érintettségre hívja fel a figyelmet, kiváltképpen, ha a felhasban is megfigyelhető *(2. ábra)*.

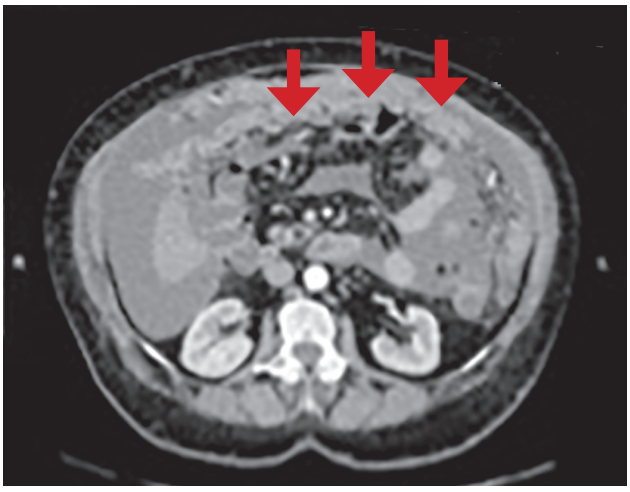
2. ábra. CT-felvétel. Folyadékgyülem a máj körül (nyíllal jelölve)

Hashártya

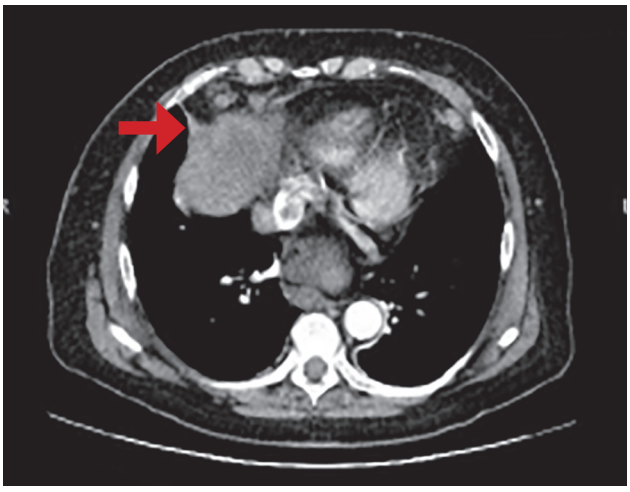
Az áttétek szabálytalan kontraszthalmozás, vastagodás, csomócskák, felrakódások formájában látszanak. A mikrokalciumosodást a savós mirigyrákoknál a psammomatestek……. jelzik. A körülírt folyadékgyülemek nyákos felrakódásokra utalnak.



3. ábra. Áttét a nagycsepleszben.
a) CT-felvétel,
b) műtéti lelet (nyíllal jelölve)



4. ábra. CT-felvétel, csepleszbog*



5. ábra. CT-felvétel. Máj körüli összenövések (a nyíl csipkézettséget mutat)

Cseplesz

Beszűrő felrakodások vagy csomócskák jelenhetnek meg *(3. ábra),* amelyek egybeolvadásával kialakul a csepleszbog) *(4. ábra)*. A folyamat ráterjedhet a haránt vastagbélre.

Máj

Jellegzetesek a májkörüli összenövések *(5. ábra)*. A máj felszíni érintettsége csipkézetté teszi a máj körvonalát.

Az áttétek leginkább a máj alatt a máj-vesetasakban (hepatorenalis recessus, Morrison-tasak), a máj felett pedig a jobb oldali rekeszfelszínen fordulnak elő. Áttét a máj állományában szinte sosem észlelhető (*6a, b, c ábra),* de a betegség előrehaladtával a máj körüli felrakódások beterjedhetnek a máj állományába. Fontos a sarlóalakú májszalag (ligamentum falciforme hepatis), az epehólyagágy és a májkapu körüli terület felmérése, ugyanis e képletek érintettsége általában gátolja a megfelelő műtét elvégzését.

Bél

A vékonybél-érintettséget a CT-vizsgálat gyakran alábecsüli, mert a szétszórt áttétek szokásosan finom daganatos felrakódás formájában vannak jelen. Az esetek egy részében jól kivehető csomócskák, bélfalvastagodás vagy bélfalba terjedés észlelhető (7a, b ábra).

Lép

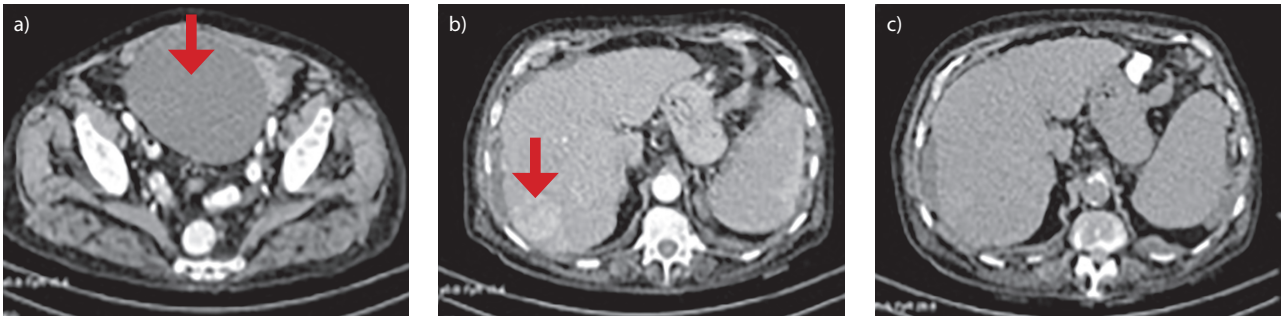
Tok alatti és lépkapui áttét egyaránt előfordul; fontos tisztázni a lépállomány érintettségét.

Bélfodor

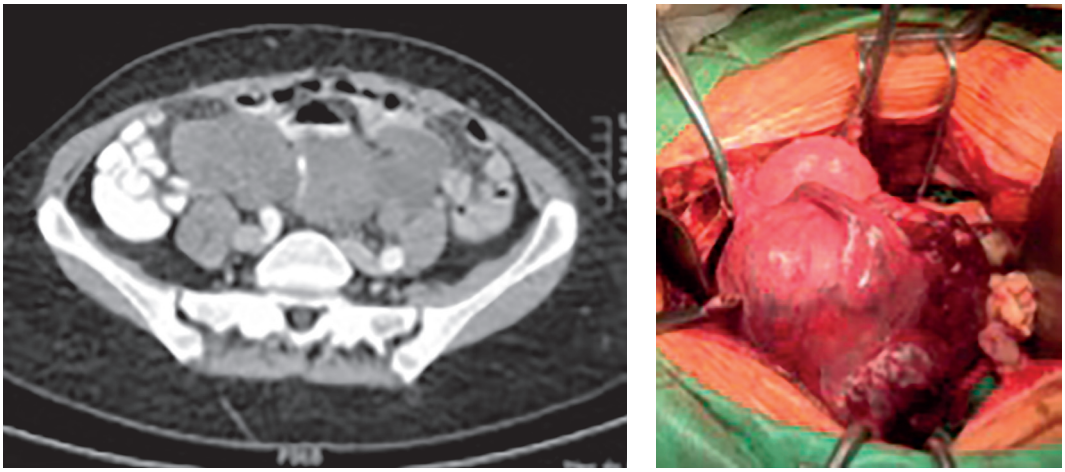
A szabad hasi folyadék áramlási irányából következik, hogy a vékonybélfodor leggyakrabban a csípőbél végső szakaszán érintett. Szintén jellegzetes a felső bélfodri verő- és visszér körül észlelhető kiterjedt beszűrtség vagy kerekded daganatfelrakódások jelenléte. Nagyfokú beszűrtség a bélfodorgyök merevségét okozza, amelyre a vékonybélkacsok összehúzódottsága hívhatja fel a figyelmet.

Nyirokcsomók

A petefészkek nyirokelvezetésének megfelelően áttéteket először a főerek (aorta, vena cava) körüli nyirokcsomókban érdemes keresni *(8. ábra),* de a kismedencei és ritkán a lágyéki



6. ábra. a) CT-felvétel. Petefészek-mirigydaganat. *b)* Kontrasztos CT-felvétel verőeres szakaszban. Májzsugorodás talaján kialakult májsejtes rák (nyíl); nem májáttét látható. A CT a 6a ábrán látható petefészek-daganat miatt történt. A májdaganat szóródó kismedencei folyamat gyanúját keltheti, de a petefészekrákra nem jellemző a májállományi áttét. Szövettanilag a petefészek-daganat tömlős mirigyrák volt. Az elsődleges májdaganatot verőeres kemoembolizációval kezelték. *c)* CT-felvétel visszeres szakaszban. A májsejtes rák jellemzően nem ábrázolódik az alap és a visszeres szakaszban.



7. ábra. a) CT-felvétel. Kétoldali petefészekrák. *b)* A kétoldali petefészket és szigmabelet magában foglaló rákos növedék. A szigmabél kitapadt a daganattömeghez (nyilak jelölik)

8. ábra. CT-felvétel. Gyanús aorta melletti nyirokcsomó (nyíl)

nyirokcsomókban is kialakulhat áttét. Távolabbi nyirokcsomók, mint a vese feletti, a májkapui, a hasüregi törzs* (truncus coeliacus) körüli és szív–rekesz (cardiophrenicus) nyirokcsomók területén észlelt áttétek sokszor kizárják a megfelelő műtét elvégzésének lehetőségét.

Szalagok

A máj–nyombél és a máj–gyomor szalagok, valamint a kiscseplesz környékén ábrázolódó áttétek a terület sokrétűsége miatt gyakran megnehezítik a daganat eltávolítását.

Rekesz

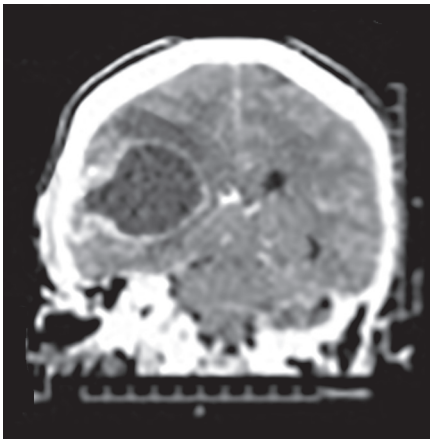
A hasüregi folyadék áramlási irányának megfelelően jellegzetes a jobb rekeszkupola érintettsége. Megnyilvánulhat halmozó csomócskák vagy kiterjedt megvastagodás formájában. Homloksíkban vizsgálva látható legjobban, hogy a rekesz körvonal egyenetlen.

Mellhártya, tüdők

Gyakori jelenség az egy vagy kétoldali mellűri folyadékgyülem, társulva a mellhártya daganatos megvastagodásával. Ezek a jelek általában az elsődleges eltávolíthatóság ellen szólnak. A tüdőállomány érintettsége a hámeredetű petefészekrákoknál ritka – az áttétes tüdődaganatra jellemző az adott tüdőlebenyt ellátó érképlet csúcsán ábrázolódó kerek árnyék.

Agy

A nőgyógyászati rákok ritkán adnak áttétet az agyba. Az agyi áttétekre jellegzetesek a fehér- és a szürkeállomány határán elhelyezkedő képletek, melyek a kontrasztanyagot változó mértékben halmozzák, függően a vér–agy gát károsodásától *(9. ábra)*.



9. ábra. CT-felvétel. Petefészekrák agyi áttéte

ÖSSZEGZÉS

A CT-felvételen gyakran nem láthatók a 10 mm-nél kisebb felrakódások, ezért a daganat szétszóródásának gyanújakor hasznos lehet először hastükrözéssel felmérni a daganat kiterjedtségét (l. oldal).

A képalkotó vizsgálatoknak nem az a szerepe, hogy meghatározzák, mely daganatokat lehet eltávolítani, hanem az, hogy felhívják a klinikusok figyelmét azokra az áttétekre, amelyek megnehezíthetik a műtétet. A kezelési terv felállítása különböző szakorvosok együttes döntésén kell, hogy alapuljon.

A HASTÜKRÖZÉS SZEREPE A HÁM-EREDETŰ PETEFÉSZEKRÁK ELTÁVOLÍTHATÓSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSÉBEN

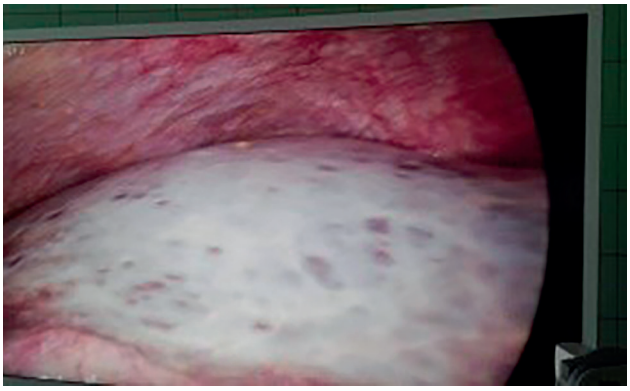
Molnár Balázs, Lampé Rudolf

HASTÜKRÖZÉS

Molnár Balázs

A petefészekrák klinikai megítélésének egyre inkább megkerülhetetlen módszere a kórmegállapító hastükrözés, amely forradalmi változáson ment keresztül. Jelentőségét az alábbi ábrával szemléltetem.

Rekeszi hashártyát, illetőleg Glisson-tokot érintő daganat, a máj állományába nem terjedt be – nem jelent műtéti ellenjavallatot!



Elsődleges hastükrözés

Lehetővé teszi:

- a bizonytalan képlet szövettani tisztázását,
- a jelen idejű, valós stádium meghatározását,
- a döntést az elsődleges (PDS [primary debulking surgery]) vagy kemoterápia közbeni (IDS [interval debulking surgery]) sejtcsökkentő műtét végzéséről, avagy az esetleg teljes kemoterápia adásáról.

Ha az elsődleges hastükrözéskor lehetőséget látunk a daganat teljes eltávolítására, azt azonnal el is végezhetjük.

Másodlagos, harmadlagos hastükrözés

Előnyei:

- A stádium/műthetőség pontos megállapítása 3–4 kemoterápiás kezelés után, és döntés a műtétről (IDS) vagy a gyógyszeres kezelés folytatásáról.
- A kiújult daganat korai felismerése.
- A gyógyszeres vagy a műtéti kezelés eldöntése kiújult daganatoknál.

A hastükrözés elsődleges vagy ismételt bevonása a kezelés tervezésébe nem terheli meg a beteget, illeszthető a beteg állapotához, és nem késlelteti a kezelést.

Felvetődhet az örök kérdés, hogy egyenértékű-e a hastükrözés a has megnyitásával a daganat kiterjedtségének megítélésében. Több felmérés szerint a két eljárás alapvetően azonos értékű. Mégis vannak olyan, nehezen látótérbe hozható területek, melyeknél a nyílt műtét pontosabb, például a rekesz hátsó felszíne, a felső bélfodri verőér és a májkapu területe. Kérdéses esetekben olyan 6–8 cm-es, felső-közép vonali hasmegnyitás segíthet, amelyen keresztül áttapintható a felhas. Így ellenőrizhető a kérdéses rekeszi felszín, a Winslow-nyíláson keresztül a cseplesztömlő és a nagyerek területe, lehetővé téve a további teendők eldöntését.

Az eredményes hastükrözés végzésének gyakorlati megfontolásai

Műtét előtti szempontok:

- A betegeket úgy készítsük elő a hastükrözéshez, hogy adott esetben azonnal elvégezhessük a kiterjesztett műtétet.
- Műtét előtti ultrahangvizsgálattal tervezzük meg a behatolási pontokat, hogy elkerüljük a szövődményeket.

- Nagy mennyiségű hasvizet célszerű a műtét előtti napon szakaszosan lebocsátani, heparinvédelemben. Így átlagosan 8 Hgmm hasüregi nyomás elegendő a beavatkozás közben.
- A beteg tájékoztatása terjedjen ki a jól ismert kockázatokon és szövődményeken túl arra is, hogy a műtétnél sor kerülhet a vastag- és vékonybélszakaszok, a lép, a rekesz és a májlebeny eltávolítására, vendégnyílás készítésére, valamint a hólyag, a húgyvezeték kimetszésére és helyreállítására.
- Gondoskodni kell a műtét alatti fagyasztásos szövettani vizsgálat lehetőségéről, hogy a hiánya ne legyen akadálya az azonnali kiterjesztett műtétnek.
- Célszerű a lélekgyógyász (onkopszichológus) bevonása a döntéshozatalba. Részben a beteg lelki támogatása szempontjából, másrészt azért is, mert a beteg együttműködési állapotának ismerete segíti az orvost a műtét tervezésében. Tudnunk kell, hogy a beteg a műtét utáni testképét hogyan tudja elfogadni. A megváltozott testállapot nem elfogadása a kiterjesztett műtét egyik feltételes ellenjavallata.

Műtét alatti lépések

- Törekedni kell arra, hogy a behatolások mind a középvonalban legyenek (egyvonalas behatolás), mert ezt a részt a kiterjesztett műtétnél kimetsszük a köldökkel együtt
- Az 5 mm-es eszközöket részesítsük előnyben.
- Használjunk 30–45 fokos, lehetőség szerint hajlékony fényforrást a jobb látás érdekében.
- A beteg műtét alatti forgatásával javítható a kérdéses terület megítélése.
- Bizonytalan eredetű kismedencei képlet eltávolításakor használjunk hasüregi zsákot a rosszindulatú daganatsejtek szóródásának megakadályozására.
- Hasi mosófolyadék vétele mindig szükséges.

A szúrcsatornai (port site) áttét kérdése

Messzemenően túlhangsúlyozott. Ezek ugyanis kimetsszük a has megnyitásakor, ha a beteg műthető – ezért jelentős a középvonalbeli behatolás. Ha a beteg nem műthető, a szövettanilag igazolt petefészekrákos betegnél késés nélkül (a hastükrözést követő 2 héten belül) elkezdhető vagy folytatható a gyógyszeres kezelés, amely elpusztítja a szúrcsatornai ráksejteket is.

A ki és a hol kérdésköre

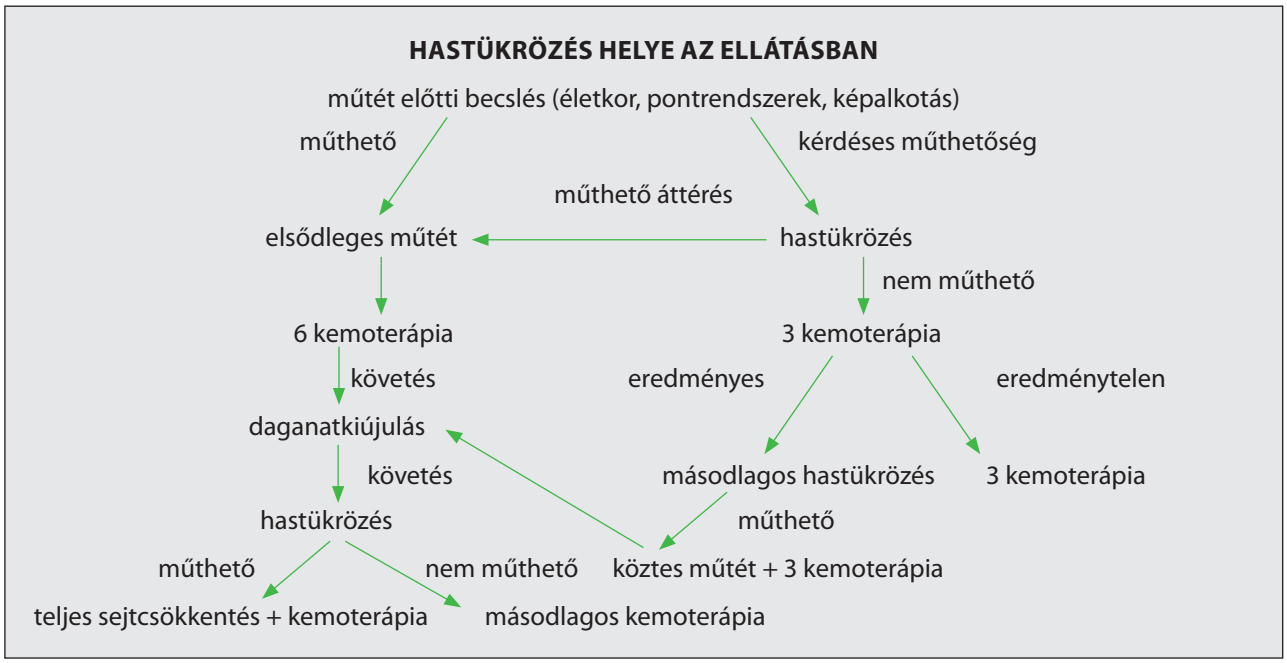
Ha az elváltozás rákgyanús, a nőorvosi daganatgyógyászati központ daganatsebésze végezze a hastükrözést és a kiterjesztett műtétet is. Az ő tudása, ismerete és tapasztalata meghatározó.

Ha jóindulatúnak gondolt elváltozás miatt végzett hastükrözésnél vagy más műtétnél (epehólyag-eltávolítás, sérvműtét) véletlenül derül fény a petefészekrákra, a következőket kell szem előtt tartani:

- Alapelvárás a szövetminták vétele a szokásos helyekről: mellső-hátsó méháthajlás, bal és jobb vastagbél melletti árok, rekeszi hashártya, májfelszín, vékonybélgyök, nagy és kis cseplesz.
- Kerülni kell a tömlőlebocsátást, a képlet megnyitását.
- Lényeges a videofelvétel, ha lehetséges – ez része a beteg leleteinek, segít a gyors és célzott döntésben, és előnyös a beteg tájékoztatásában, továbbá jogi védelmet is nyújthat vitatott kérdésekben.

A kórmegállapító hastükrözés gyakorlati alkalmazásának irányelvei

Az alábbi folyamatábra a saját gyakorlatunk elveit mutatja, hangsúlyozva a hastükrözés szerepét a beteg állapotának felmérésében és késlekedés nélküli ellátásban:



A MŰTÉT TERVEZÉSE

Lampé Rudolf

Annak eldöntése, hogy először a műtétet végezzük el, vagy a műtétet megelőző gyógyszereket adjunk a betegnek, egyes esetekben nehézségek elé állíthat. Számos kórjóslati rendszer született a teljes daganateltávolítás kivitelezhetőségének előrejelzésére, és a felesleges hasi műtétek számának csökkentésére, melyek közül a leggyakrabban használt Fagotti-pontrendszert ismertetem:

> A munkacsoport a daganat kiterjedtségének felmérésére kórismézési hastükrözést végzett, és a látott képet tényszerűen pontozta: 0–2 pontig értékelték a különböző elváltozásokat, a 2 pont a súlyosabb eltérés volt. Értékelték a hashártyai daganatszóródást, a rekeszkupola, a bélfodor, a cseplesz, a belek, a gyomor és a máj érintettségét. Nyolc pont felett a teljes daganateltávolítás esélye csekély. Kértem a pontértékek meghatározását.

Vizsgálatukban a hastükrözéssel végzett feltérképezés alapján 90%-ban tudtak teljes daganateltávolítást elérni. A hastükrözés negatív előrejelző értéke (a teljes daganateltávolítás nem lehetséges) 100% volt, míg a klinikai-képalkotó vizsgálatoké 73%. Ez a vizsgálat is felhívja a figyelmünket a hastükrözés szerepére a petefészekrákos betegek ellátásánál. Meggyőző bizonyítékok ugyan nincsenek arra vonatkozóan, hogy a hastükrözéses műtét a daganateltávolítás teljes eltávolítására alkalmas lenne, de a műtét kivitelezhetőségének megítélésére megbízhatóbb a képalkotó vizsgálatoknál (l. oldal).

A teljes daganateltávolítás esélyét csökkenti a műtét előtti rossz tápláltsági állapot (szérumalbumin <30 g/l), időskor (75+ év), gyenge általános állapot (ASA ≥3) és a IV. stádiumú daganat.

Kérdéses esetekben a műtét alatt szövettani véleményt kell kérni a rosszindulatúság eldöntésére. Ha a fagyasztott metszet vizsgálata nem lehetséges vagy a vélemény bizonytalan, a kétüléses műtéti megoldás az elfogadható választás.

Ha a petefészek-daganat rosszindulatú volta a műtét után derül ki, célszerű második ülésben daganatgyógyászati szempontból kiegészíteni a műtétet.

A HÁMEREDETŰ PETEFÉSZEKRÁK KEZELÉSÉNEK ALAPELVEI

Bősze Péter, Pálfalvi László

A petefészekrák kezelését szokásosan a daganat eltávolításával kezdjük; és – függően a daganat biológiájától, kiterjedtségétől – általában kiegészítjük gyógyszerek adásával. Ha műtét elsődlegesen nem végezhető, akár mert a daganat annyira kiterjedt, hogy teljesen nem távolítható el, avagy mert a beteg általános állapota nem engedi, a gyógyszereket adjuk először. Ha a gyógyszer hatására a daganat eltávolíthatóvá válik, és a beteg állapota is engedi, két – három kezelés után elvégezzük a műtétet (másodlagos műtét), és folytatjuk a gyógyszerek adását. Nagyon ritkán előfordul, hogy a beteg rossz általános állapota nem enged műtétet, akkor csak gyógyszereket adunk; szükség esetén sugárkezeléssel kiegészítve.

KÖZTES GYÓGYSZERES KEZELÉS Még ma is előfordul, hogy a daganatot csak részben sikerül eltávolítani, vagy csak nyitják, zárják a hasat. A beteg három kemoterápiát kap, és ha a daganat részben (nagyritkán teljesen) visszafejlődik, második műtéttel eltávolítják a daganatot, és ismét három kemoterápiát adnak.

> Az első jelentős vizsgálatban 670 olyan IIIC vagy IV. stádiumú, hámeredetű petefészekrákos, elsődlegesen műtött betegek vettek részt, akiknél csak 41,6%-ban sikerült a látható daganatokat eltávolítani (10). Akiknél maradt daganat, azt 3 kemoterápia után eltávolították, és ismét adtak 3 kemoterápiát. A műtéti szövődmények lényegesen gyakoribbak voltak a kétszer műtötteknél, a kiújulások arányában és túlélésben azonban nem volt különbség a szokványosan kezelt betegekhez viszonyítva.

Ez a kezelés a múltban volt gyakori, amikor még nem a szakképzett nőgyógyászati daganatsebészek műtötték a betegeket, és a kórismézésnek nem volt része a daganat kiterjedtségének, a műthetőség megítélése.

MŰTÉT ELŐTTI GYÓGYSZERES KEZELÉS. Az elsődleges kezelés legnehezebb kérdése azon betegek ellátása, akiknél a teherbíró képességük vagy a daganat kiterjedése (l. oldal) nem teszi lehetővé a daganat teljes eltávolítását. Ezekben az esetekben jelenthet megoldást a műtétet megelőző (neoadjuváns) részleges gyógyszeres kezelés, melyet a köztes műtét (interval laparotomy) követ, kiegészítve a kemoterápia hátralévő részével. A kérdés: Kinél alkalmazzuk ezt a kezelést? Jobbak-e a túlélési esélyek, ha a gyógyszert adjuk először, és nem veszélyeztetjük a beteget a rendkívül kiterjesztett műtéttel.

> A CHORUS vizsgálatba 550 petefészekrákos beteget vontak be, véletlenszerű beválasztással. Az egyik csoportban elsődlegesen megműtötték a betegeket, és utána adtak hat platinaalapú gyógyszeres kezelést. A másik csoportban 3 kemoterápiát adtak először, ezt követte a műtét, és ismét 3 gyógyszeres kezelés. A túlélésben nem volt meghatározó különbség a kétféle kezelési forma között.

Az elmúlt évek adatai megerősítik a műtétet megelőző gyógyszere kezelés helyét az előrehaladott hámeredetű petefészekrákos beteg ellátásában. A rossz általános állapotú betegeknél (a kiterjesztett műtétet nem vagy nehezen viselnék) és azoknál javasolt, akiknek a daganata a műtéttel valószínűleg nem távolítható el teljesen. A műtét előtti gyógyszeres kezeléshez minden betegnél szövettanilag kell igazolni a rosszindulatú daganatot.

BEVEZETŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS (NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY). Miként fentebb írtuk: ha a daganat valószínűleg nem távolítható el maradék nélkül (R0), mert annyira kiterjedt és/vagy a beteg (testi/lelki) állapota nem teszi lehetővé, a kezelést sejtmérgező gyógyszerek adásával kezdjük, amelyet köztes hasműtét, majd a befejező gyógyszeres kezelés követ.

Bevezető kezelésként általában a szokványos gyógyszereket adjuk: carboplatin (AUC 5–6) és paclitaxel (175 mg/m^2 3 óra alatt), 3 hetenként, összesen 3 alkalommal. Ezt követi a köztes műtét legkevesebb 3 héttel az utolsó gyógyszeres kezelés után, ha a daganat a gyógyszerek hatására lényegesen megkisebbedett. A 3 hét várakozás a csontvelő helyreállásához szükséges. A befejező kemoterápiát a műtét után 2 héten belül célszerű elkezdeni, ha a beteg állapota megengedi. Lényeges, hogy minél hamarabb kezdjük, mert a daganat eltávolítása után a még visszamaradó, nem látható daganatsejtek gyorsan osztódnak – úgymond utolérjék magukat –, és ilyenkor a legérzékenyebbek a gyógyszerekre. A szokványos kezelést még három alkalommal adjuk.

Kezelési változatként megkísérelhető a ciszplatin adása hetente (60 mg/m^2) 3–4 alaklommal. A szerzők tapasztalata szerint, ha a daganat érzékeny a sejtmérgező szerekre, 3–4 kezelésre számottevően megkisebbedik; és csaknem mindig teljesen eltávolítható. Nagy előnye:

- A kezelés a beteget nem viseli meg, általános állapota sokkal jobbá válik a daganattömeg kisebbedése miatt.
- A műtét egy, másfél hónapon belül elvégezhető – ez főleg lelki szempontból előnyes.
- Lényegesen egyszerűbb a műtét és kisebb a műtéti megterhelés.

A műtétet követően a szokványos gyógyszereket adjuk 4–5 alkalommal.

A bevezető gyógyszeres kezelés és az elsődleges műtét hatékonyságát két nagy előretekintő vizsgálatban vetették össze (13, 14). A túlélésben nem volt különbség, a bevezető kemoterápiában részesülteknél kevesebb volt a szövődmény. Mindkét tanulmányt élesen bírálták, főleg, mert az elsődlegesen műtöttek között kevés volt az R0-ás, márpedig a túlélést ez határozza meg leginkább. A kérdés eldöntésére indították a TRUST vizsgálatot, amelyik még folyamatban van; érdemi válasz évek múlva várható.

A MŰTÉTI KEZELÉS ÁLTALÁNOS SZEMPONTJAI

Lampé Rudolf

A műtéti kezelés célja a szemmel látható daganattömeg teljes eltávolítása, ami megfelelő műtét előtti kivizsgálást, valamint sebészeti tudást igényel. A szükséges tudás a nőorvosi daganatsebészeti szakképesítéssel szerezhető meg.

A műtéti kezelés általános elemei közé soroljuk a méheltávolítást, a méhfüggelékek eltávolítását, a féregnyúlvány eltávolítását, a kismedencei és nagy erek körüli nyirokcsomók eltávolítását, valamint a nagycseplesz teljes elválasztását a gyomor nagygörbületétől. Ezen kívül a teljes daganateltávolítás elérése céljából fel kell készülnünk bélműtétre, a rekeszizmot borító hashártya eltávolítására, és/vagy a rekeszizom teljes vastagságú kimetszésére, lépeltávolításra, a hasnyálmirigyfarok kimetszésére, a máj érintett részeinek eltávolítására és egyes estekben mellüregi tükrözésre.

MŰTÉT KÖRÜLI TEENDŐK

Lampé Rudolf

A műtét előtt minden esetben rendelkezésre kell állnia (mellkasi, hasi, kismedencei) képalkotó vizsgálatnak, jellemzően CT- vagy ultrahangleletnek és a daganatjelzők (CA125, HE4) eredményeinek. A megfelelően kivizsgált beteget be kell mutatni több szakterületet magában foglaló daganatgyógyászati bizottságnak, ahol döntenek a beteg kezeléséről.

Bélrendszeri megfontolások

Amennyiben feltételezzük a vastagbél kismedencei szakaszának érintettségét, érdemes vastagbéltükrözést is végeztetni, szokványosan azonban nem.

Nagyobb összefoglaló vizsgálatok szerint a gyomorszonda alkalmazásának nincs előnye, így szokványosan nem vezetjük le, de ha mégis sor kerül rá, az altatás felfüggesztésekor el kell távolítani. A beteget sem a műtét előtt, sem utána nem kell éheztetni, még bélműtét után sem. Számos meggyőző adat bizonyítja a műtét után 24 órán belül elkezdett folyadék- és táplálékbevitel előnyét: hamarabb tér vissza a bélműködés, rövidebb a kórházi tartózkodás. Hátránya nincs: nem gátolja a sebgyógyulást; bélsebzésekét sem. A műtétet követő bélhűdés megelőzésére a székletlazító szereken és a rágógumin kívül más nem jön szóba.

Gyógyszeres előkészítés

A vérszegény beteget még a tervezett műtét előtt kezelni kell (elsősorban visszeres vaspótlással) a műtét utáni szövődmények megelőzése és a végzetes kimenetel elkerülése végett.

Minden műtétre kerülő betegnek kis molekulatömegű heparint adunk a mélyvénás vérrögképződés megelőzésére.

A fertőzések kivédésére antibiotikumként cefalosporin javasolt, amelyet egy alkalommal, 60 perccel a bőrmetszés előtt, a visszérbe kell beadni.

Hólyagcsapolás

A katétert a műtőasztalon helyezzük be, és 24 órán belül eltávolítjuk, ha nem történt áthatoló hólyagsérülés. Az áthatoló sérülést, ha kisebb 1 cm-nél, nem szükséges elvarrni, elegendő az állandó katéter 5–7 napig. Az 1 cm-nél nagyobb sérülést egy vagy két rétegben, felszívódó fonállal, tovafutó öltéssel látjuk el; a hólyagkatétert ez esetben is hosszabb ideig tartjuk bent. Ha a hólyagsérülés gyanúja műtétet követően merül fel, kiegészítő vizsgálatokkal (hólyagtükrözés, ultrahang, kiválasztásos CT) döntjük el a teendőket.

A beteg mozgatása

Egységes álláspont: a betegnek 24 órán belül talpra kell állítania.

A MŰTÉT CÉLJA

Lampé Rudolf

Korai állapotban a műtét célja a daganat eltávolítása, kiegészítve olyan műtéti lépésekkel, amelyek a kiterjedtség megfelelő megítéléséhez szükségesek. Előrehaladt daganatokban a műtét célja a teljes daganatmentesség elérése, vagy ha az nem kivitelezhető, akkor a daganat méretének minél nagyobb arányú csökkentése.

Teljes daganateltávolítás

Teljes daganateltávolításról akkor beszélünk, ha a műtétet követően nem marad szabad szemmel látható daganat (jelölése R0). A teljes daganateltávolítás növeli a betegek túlélését, csökkenti a tüneteket (így az életminőség is javul), ez a legfontosabb független kórjóslati tényező.

A daganat teljes eltávolításának három akadálya lehet:

- A beteg nem műthető, mert nem viselné el a műtét kiterjesztését általános állapota vagy egyéb betegségei miatt.
- A daganat nem eltávolítható: olyan helyen van áttét, amelynek eltávolítása a beteg életével összeegyeztethetetlen. Ezek a következők: a bélfodorgyök jelentős beszűrtsége; a vékonybél nagyarányú beszűrtsége, mivel a kóros rész eltávolításával a bél rövidebb maradna, mint 1,5 méter; a patkóbél/gyomor/hasnyálmirigyfej kiterjedt érintettsége, vagy a béltörzsi verőér, a máj verőereinek, a bal oldali gyomorverőér érintettsége.
- A sebészi elégtelenség (a sebész nincs a teljes daganateltávolítás kivitelezéséhez szükséges tudás birtokában).

A teljes daganateltávolítás megvalósítása az előrehaladt petefészekrákos betegekben, ha a műtétet daganatgyógyászati központban végzik, ~30-40%. Éppen ezért, amennyiben nem sürgősségi műtétről van szó, a beteget nőorvosi daganatgyógyászati központba kell utalni, ahol képzett daganatsebészek végzik a műtétet.

Daganatcsökkentő műtét

A daganattömeg csökkentésével a gyógyszeres hatékonyabb lesz, és az immunrendszer működését gátló fehérjék daganat általi termelése is csökken. A túlélés fordítottan arányos a maradék daganat méretével.

Megjegyzés: Korábban azt a műtétet, amely után a maradék daganat kisebb mint 1 cm, optimális daganateltávolításnak neveztük. Az ilyen esetekben az túlélés valamivel hosszabb lehet, de ez nem számottevő; messze elmarad a teljes daganateltávolítással elérhetőtől. Ha a maradék daganat 1 cm-nél nagyobb nem optimális daganateltávolításról beszéltünk. Ha az optimális daganateltávolítás nem kivitelezhető, a teljes túlélésben nem lesz változás, de a műtéti a szövődmények gyakoribbak. Ez az elnevezésrendszer már túlhaladott.

A PETEFÉSZEKRÁK MŰTÉTEINEK SZOKVÁNYOS ELEMEI

Bősze Péter, Pálfalvi László, Lampé Rudolf

Mint említettük, az elsődleges műtét csak akkor javasolt, ha a daganat minden bizonnyal teljesen – látható daganatfelrakódás visszamaradása nélkül – elvégezhető. Ebből következik, hogy nagyon sokféle eleme van. Szokványosan a következők szerint járunk el:

Feltárás, mintavétel

Minden esetben hosszanti, középvonali hasmetszésből tárunk fel. A hasűri folyadék mintavétele rögtön a műtét elején történjen a hasvízből. Ha ez nincs, 200 ml élettani sóoldattal öblítjük át a hasüreget, és ezt használjuk mintavételre. Szintén a műtét elején kell áttekinteni a kismedencei szerveket: a vékony- és vastagbelet, a bélfodrot, a féregnyúlványt, a gyomrot, a májat, az epehólyagot, a lépet, a csepleszt, a rekeszizom hasüregi felszínét és a teljes fali hashártya felszínét. A rekeszizom máj feletti érintettsége kifejezetten gyakran társul az előrehaladott petefészekrákhoz, akár 40%-^. Ennek eltávolításában a műtő orvosnak járatosnak kell lennie. Nehezen elfogadható, hogy a teljes daganateltávolítás azért nem történt meg, mert a rekeszkupola daganatosan beszűrt maradt. A hashártya mögötti szerveket (vesék, hasnyálmirigy és nyirokcsomók) át kell tapintani.

Ha nem látható daganatos szóródás a hasüregben, mintát kell venni szövettanra a kismedencei, a vastagbélkörnyéki és a rekeszkupolai hashártyából.

Ezt nevezzük kiterjedtség megállapító műtétnek.

Méh- és függelékeltávolítás

Ha nincs fogamzási igény (l. lejjebb), a méhet és a függelékeket eltávolítjuk. A méh csonkolása tökéletesen elegendő, ha a méhnyak megtartás bármilyen ok miatt kívánatos. Kezdeti petefészekráknál a méhfüggelék eltávolítása mindenkor kiegészítendő a kiterjedtség megállapításával. Ez a műtét IA-stádiumban végezhető hastükrözéssel is.

Ha a kismedencét nagy rögzült képlet tölti ki, hashártya mögötti méh-függelék eltávolítást végzünk. Lényege: hashártyát megnyitjuk, és a méhet egyben távolítjuk el a függelékekkel, a teljes kismedencei hashártyával, és szükség esetén az érintett vastagbélszakasszal (módosított hátsó exenteratio). Ezzel a módszerrel a medencei daganat csaknem mindig eltávolítható, ugyanis a petefészekrák a hashártyán csak igen ritkán tör át, terjed a hashártya alatti területre. Mivel ez kiterjesztett műtét, és súlyos szövődményei is lehetnek, csak akkor végezzük, ha a daganat teljes eltávolítása megvalósítható.

Az I–II. stádiumú esetekben a daganat műtét alatti szóródását meg kell akadályozni. Zárt petefészek-daganat megnyílását kerülni kell, mivel a daganatbennék kifolyása miatt az IA stádiumból IC lesz, és ezért gyógyszereket is kell adni; egyébként nem adnánk.

Cseplesz4

A gyomor alatti teljes csepleszeltávolítás a műtét része, még akkor is, ha nem sikerül a teljes daganateltávolítást elérni, mivel csökkenti a visszamaradt daganattömeget és a hasvízképződést. A daganatos cseplesz esetén is a mintavétel helyett a teljes eltávolítást válasszuk, mert kevesebb vérvesztéssel jár, és a kivitelezése is biztonságosabb.

Nyirokcsomók

A medencei és a főerek körüli nyirokcsomók eltávolítás szokásosan hozzátartozott a teljes daganateltávolítás műtétéhez. Előnye azonban nem bizonyított – az irodalmi adatok ellentmondóak –, a közvetlen és késői szövődmények viszont gyakoribbak, ezért csak a megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítását javasoljuk (l. oldal). A féregnyúlványt is csak akkor távolítjuk el, ha daganatos, vagy hozzátapadt a daganathoz.

PETEFÉSZEKRÁK MŰTÉTJÉNÉL ALKALMAZOTT BÉLSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK

Pálfalvi László

Vékonybélcsonkolás

Petefészekrák műtéteinél aránylag ritkán végezzük. A műtéti helyzettől függően bármelyik vékonybélszakasz eltávolítása szóba jön. Hosszas szövetszétválasztáskor nagyobb a bélsérülések veszélye is. A vékonybél folytonosságát helyreállíthatjuk kézi varrattal, de az általában kiterjedt és elhúzódó műtéteknél jól bevált a gépi oldal az oldalhoz egyesítés, GIA-féle egyenes varrógép (Linear Cutter Stapler) használatával.

Daganatos bélelzáródásnál tüneti műtétként végezhető megkerülő vékonybél–vékonybél egyesítés, vagy a csípőbél harántvastagbélbe szájaztatása.

Féregnyúlvány- és jobb oldali vastagbél-eltávolítás (appendectomy, right hemicolectomy)

Előrehaladott petefészekrák műtéténél az anatómiai közelség miatt aránylag gyakran végezzük a csípőbél végének és a vakbélnek, esetleg csak a féregnyúlványnak az eltávolítását. Egyes központokban petefészekrák műtétekor szokványosan eltávolítják az épnek látszó féregnyúlványt is. Saját gyakorlatunkban csak a daganatos vagy a daganathoz kitapadt féregnyúlványt vesszük ki.

A csípőbél és a harántvastagbél összeköttetése varrható kézzel is, de tapasztalatunk szerint igen előnyös a már említett oldal az oldalhoz gépi egyesítés, GIA egyenes bélvarrógépet használva. Néhányszor sikeresen alkalmaztuk a csípőbél–harántvastagbél egyesítésekor az EEA-körvarrógépet (Circular Stapler) a TA 55 egyenes varrógéppel együtt, oldal a véghez beszájadzást képezve.

Harántvastagbél-, bal oldali vastagbél-eltávolítás.(transverse colon resection, left hemycolectomy)

Erre a beavatkozásra a petefészekrák műtéténél a harántvastagbelet is beszűrő csepleszáttét eltávolításánál kerülhet sor. A műtéti helyzettől függően nem ritka a harántvastagbél és a léphajlat (flexura lienalis) egyben való eltávolítása a léppel, esetleg a hasnyálmirigyfarokkal együtt. Ilyenkor az egyenes varrógép ismét jó szolgálatot tesz a hasnyálmirigy lezárására. A vastagbél folytonosságának helyreállítása történhet ismét kézi varrattal, de a fent részletezett okok miatt a gépi egyesítés ajánlott.

Sigma- és végbélcsonkolás

Az anatómiai közelség miatt a sejtcsökkentő műtéteknél legygyakrabban a sigmabél és a sigma–végbél átmenet eltávolítását végezzük. Általános tapasztalat, hogy petefészekrák műtéténél a kismedencében gyakorlatilag nincs „nem műthető” helyzet. A hashártya mögötti megközelítés módszerével az igen kiterjedt kismedencei petefészek-daganatok is eltávolíthatók, gyakran a sigma–végbél átmenettel együtt. (A petefészekrák gyakorlatilag soha nem terjed a hashártya mögötti térbe.)

Mellső sigma–végbél csonkolásnál a bél helyreállítására, a hasi sebészek tapasztalataival egyező módon, gépi egyesítés javasolt EEA-féle körvarrógéppel (Circular Stapler). A végbélrák miatt végzett műtétekkel szemben, a petefészekráknál a gépi egyesítés kényelmesebben végezhető, mert a női medence tágabb, és lényegesen több a hely a kismedencében. Az alsó csonk dohányzacskóvarrata mindig könnyen behelyezhető.

A végbélegyesítést gyorsítja a lezáró varrógépek használata (például a Contour Cutter Stapler). Ilyenkor nincs szükség az alsó dohányzacskóöltésre, a géppel lezárt alsó csonk varratát átbökjük a végbélben felvezetett körvarrógép tüskéjével.

Az esetleges tehermentesítő bélszájaztatás (anus praeternaturalis) felhelyezése mindig egyedi mérlegelést kíván. A döntés függ a beteg általános állapotától, a bélelőkészítéstől, a bélegyesítés körülményeitől és számától. Általános sebészeten gyakran használják a tehermentesítő csípőbél-kivezetést. Petefészekrák-műtét után fontos a kemoterápia mihamarabbi elkezdése, így a szájadék zárása gyakran csak hónapok múlva, a kemoterápia után végezhető. A kemoterápia alatt fontos a beteg megfelelő táplálása, ehhez minél hosszabb bélrendszerre van szükség. Saját gyakorlatunkban így a tehermentesítő sigmaszájaztatást részesítjük előnyben, vagy a harántvastagbélnek a hasfal oldalára való kivezetését.

Nehéz hasi körülmények között a legegyszerűbb és legbiztonságosabb megoldás az alsó végbélcsonk zárása és a felső csonk Hartman-szerinti hasfalra szájaztatása. Így nincs bélegyesítés a hasban, csekély a gyógyszeres kezelést késleltető szövődmények veszélye.

ÖSSZEGZÉS

A bélsebészeti elemek az esetek 20−30%-ban kötelező részei a petefészekrák sejtcsökkentő műtétének. Tudva azt, hogy a műtét eredményessége milyen nagymértékben befolyásolja a beteg gyógyulási esélyét, ma már alapszintű elvárás, hogy ezeket a műtéteket olyan nőorvosi daganatgyógyászati központokban végezzék, ahol a bélműtét személyi és tárgyi feltételei egyaránt adottak. A műtétek végzése a nőorvosi daganatgyógyász feladata.

FELSŐ HASÜREGI MŰTÉTI ELEMEK

Krasznai Zoárd Tibor

Mivel a kismedencei daganat a méh és függelékeinek a hashártya alatti módszerrel történő kivételével – szükség esetén kiegészítve a medencei hashártya és bélszakasz kivágásával – gyakorlatilag mindig eltávolítható, a daganatmentessé tétel lehetőségét a felhasban lévő áttétek akadályozhatják. A teljes daganateltávolítás az alábbi áttéteknél nem lehetséges:

- a vékonybélfodor kiterjedt, mély beszűrtsége,
- a vékonybél olyan kiterjedten rákosodott, hogy kivétele rövidbél-tünetcsoportot okozna,
- a gyomor/patkóbél/hasnyálmirigyfej kiterjedt vagy mély beszűrtsége,
- a hasüregi törzs (truncus coeliacus), a bal gyomorütőér vagy a májütőér érintettsége.

Az egyéb felhasi szervekre átterjedt daganat teljes eltávolítása elméletileg lehetséges, de sikere nagyban függ a műtétet végző sebész jártasságától. A távoli áttétet adó petefészekrák sem tekinthető feltétlenül műthetetlennek, ha a hasüregen kívüli áttétek eltávolításával daganatmentessé tehető a beteg.

A FELHASI ÁTTÉTEK TELJES KIVÉTELÉHEZ SZÜKSÉGES MŰTÉTI ELEMEK

A hasüreg áttekintése

A felhasi daganateltávolítás teljes középső hasmegnyitásból lehetséges. A műtét első lépése a felhas áttekintése a betegség kiterjedtségének megítélésére: van-e a daganatmentesség elérésének fentiekben említett akadálya. Ha a műtét elején a nagycsepleszt teljesen (a vastagbél feletti részét is) eltávolítjuk, kettős előnyhöz jutunk: csökken a műtét alatti folyadékveszteség, valamint könnyebb lesz a hozzáférés a felhasi szervekhez. A petefészekrák felhasi áttétei általában a következő szervekre terjednek át: rekesz, kiscseplesz, lép, hasnyálmirigy, májtok alatti terület.

A máj alapállományát érintő áttétek sebészete meghaladja ezen összefoglaló terjedelmét; csak sajátos tárgyi és személyi feltételeket igénylő központokban végzendő.

A máj–gyomor szalag eltávolítása

A gyomor kisgörbülete és a máj között elhelyezkedő máj–gyomor szalag eltávolítása, amennyiben daganatos, elengedhetetlen. Ehhez a máj bal lebenyének eltartása szükséges, ami a máj felszabadításával, a máj szalagjainak (kerek és a sarlóalakú májszalag, valamint a jobb és bal májkoszorúszalag [lig. coronarium hepatis]) átvágásával érhető el. Ezen erek megkímélése a gyomor későbbi vérellátásának megőrzése szempontjából nagyon fontos, mivel a kiterjedten daganatos nagycseplesz kivágásánál megsérülhet a bal és jobb gyomor-csepleszi ütőér* (arteria gastroepiploica dextra és sinistra) által a nagygörbületen alkotott árkád.

A rekeszi áttétek eltávolítása

A rekeszi felszínek érintettsége nagyon gyakori előrehaladt petefészekráknál. Tekintettel a hasvíz hasüregen belüli áramlására – a felszálló vastagbél mellett jut a felhasba –, elsősorban kétoldali az érintettség, jobb oldali túlsúllyal, avagy a jobb rekeszfél önálló érintettsége. A bal rekeszfél egyedüli áttétével gyakorlatilag nem találkozunk. Az előrehaladt esetek akár 40%-ában tömeges rekeszi áttétek fordulnak elő.

Az áttétek eltávolításának módja az elváltozás kiterjedtségétől függ:

- Az egészen felszínes felrakódások elpusztíthatók például PlasmaJet™-eszközzel. Ez a májtokon lévő áttétek kezelésére a legmegfelelőbb, mert a szövetkicsapódás mélysége nagyon jól szabályozható, és a vérzésveszély elenyésző.
- A kiterjedtebb elváltozások eltávolítására hashártya-leválasztás szükséges. A rekeszi hashártya eltávolításával

a daganatfelrakódások az esetek többségében biztonsággal eltávolíthatók. A műtét viszonylag egyszerű. Arra kell figyelni, hogy a máj jobbra húzása, fordítása a bolygóideg feszültségének fokozódását okozhatja. A hashártya-eltávolítás végén tanácsos a rekesz áthatoló parásérüléseinek a kizárására a buborékteszt elvégzése.

- Amennyiben a rekesz izomzatát a daganat mélyen beszűri, teljes vastagságú rekeszkivágásra kényszerülünk. Teljes vastagságú rekeszkivágás a rekeszi hashártya, a rekeszizom és a mellhártya együttes eltávolítása. Akkor végezzük, ha a rákáttét a rekesz mindegyik rétegét érinti. Amennyiben az elváltozás nem nagy (előzetes képalkotó vizsgálat alapján) lehetőség van a mellüregbe hatolás nélküli kimetszésre. Ha nagyobb, meg kell nyitni a mellüreget. A rekeszizmot légmentesen zárjuk, a tökéletes zárást többszörösen ellenőrizzük buboréktesztte l. A műtét után mellkasröntgen végzése szükséges a légmell kizárására.

Májáttétek ellátása

A májfelszíni és a májtok alatti áttétek elektromos kés segítségével eltávolíthatók, de különös gondot kell fordítani a vérzéscsillapítás mellett az epecsorgás kizárására is (törlés rányomásával ellenőrizhetjük). A májállomány sebészetének és a májkivágás nehéz feladat. A műtét előtt kell eldönteni májsebésszel megbeszélve, hogy megoldható-e.

Lépeltávolítás

Az előrehaladt petefészekrákoknál a lépáttétek gyakorisága (beleértve a tok érintettségét) az irodalmi adatok szerint 19–52% is lehet. Ilyen esetekben a lépet el kell távolítani. Szükséges lehet a bal felhasban végzett műtéteknél a lép sérülésénél, mivel a lépen okozott sérülés és az ebből eredő vérzés sokszor csak lépeltávolítással uralható.

A hasnyálmirigyfarok kimetszése.

Amennyiben a lépkapuban a hasnyálmirigy farkát is beszűrő áttét van, szükség lehet a farok részleges kivágására is.

ÖSSZEGZÉS

A nőgyógyász számára ijesztőek ezek a műtéti lépések, a nőgyógyász daganatsebész számára azonban messzemenően nem. Ezért született az a szakképzés. Ha az a cél, hogy minden láthatódaganatot eltávolítsunk, már pedig ez a cél, akkor nem lehet egyetlen lépést sem kihagyni. Szakképzett kezekben biztonságos a teljes daganateltávolító műtét.

MÉHMEGTARTÓ KEZELÉS

Bősze Péter, Pálfalvi László

A beteg kérésére, ha még szülni akar, az IA-stádiumú G1, esetleg G2, valamint az ICG1 ???????????petefészekráknál lehetséges, hogy csak az érintett függeléket távolítjuk el. Feltételei:

- Klinikai és műtéti áttétmentesség. Műtét előtti megállapítása magában foglalja az alapvizsgálatok mellett a medencei, hasi és mellkasi CT-t – kétes esetben a medencei MR-t is. Műtéti felderítése: megfelelő stádiumozás (l. feljebb); ezt nem lehet eléggé hangsúlyozni.
- A beteg megfelelő felvilágosítása, beleértve annak veszélyét, hogy a visszamaradt vagy kiújult daganat kórjóslata kedvezőtlen, továbbá, hogy a végső szövettani vizsgálat eredményétől függően szükség lehet újabb műtétre (méh, függelék stb. eltávolítására), valamint, hogy a gyermekvállalás végeztével a méh és a másik függelék eltávolítása javasolt. A kockázatot a beteg vállalja.

Az épnek látszó másik petefészek kimetszése szövettanra szükségtelen. A műtét hastükrözéssel is biztonsággal elvégezhető.

A kiegészítő gyógyszeres kezelés kérdése ellentmondásos. A megfelelően stádiumozott betegeknél a kiegészítő kemoterápia nem hosszabbította meg lényegesen a betegek életét; ennek ellenére javasolják. Egyedileg dönthetünk a genetikai és egyéb mutatók birtokában; az egyedüli platinakezelés valós választás. Ha a stádiumozás nem megfelelő, a szokványos kezelést adjuk.

A műtétet követő fogamzás nem nehezített, nem gyakoribb a vetélés és a fejlődési rendellenesség, a kiegészítő gyógyszeres kezelésben részesülőknél sem.

A HASHÁRTYA ELTÁVOLÍTÁSA ÉS A MAGAS HŐMÉRSÉKLETŰ HASÜREGI KEMOTERÁPIA (HIPEC)

Tóth Lajos Barna, Bartók Róza

A daganatot teljesen eltávolító műtét − hashártya-eltávolítással és magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápiával kiegészítve (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) − személyre szabott sebészi és gyógyszeres kezelés.

A módszer a különböző eredetű hashártyai daganatos betegségek kezelésére alkalmazható, így petefészekrákban, vastagbél–végbél daganatokban, hashártyai kocsánydaganatosságban* (pseudomyxoma peritoneiben), valamint a savósburok-daganatokban is. Hatásosságának bizonyítása a hashártyai szóródással járó gyomor- és hasnyálmirigy-daganatokban még élénk kutatás alatt áll.

Az eljárás lényege a daganat teljes eltávolítása, amelyet a műtét alatti, magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia követ. Feltétele: minden látható daganat, daganatosan beszűrt szerv eltávolítása. Ha ez nem sikerül, a hasüregi gyógyszeres kezelés eredménytelen lesz, mivel az általunk használt kemoterápiás szerek szövetbe hatolása mindössze néhány milliméter.

A gyakorlatban ez a módszer magában foglalja a fali hashártya teljes kiirtását, a kis- és nagycseplesz, szükség esetén a lép, a féregnyúlvány, az epehólyag, a máj Glisson-tokjának, valamint a nőgyógyászati szervek eltávolítását. A bélrendszer daganatos beszűrtségénél gyomor- illetve bélcsonkolás is szükséges.

A nemzetközi ajánlások és saját gyakorlatunk alapján is a beavatkozás javallata nőgyógyászati kórképeknél a hashártyai szóródással járó petefészekrák. Elsődleges műtétként és kiújult daganatoknál is alkalmazható, akár ismételten is.

A HASHÁRTYA SZEREPE

A HIPEC hatékonyságának megértéséhez szükséges a hashártya anatómiájának, valamint a hashártyai daganatos áttétek kialakulásának átfogó ismerete, melynek alapján érthetővé válik, hogy ezt a kórképet nem a távoli áttétekhez hasonlóan kell kezelni. A ráksejtek hashártyafelszíni megtapadásának molekuláris folyamata pontosan meghatározott és leírt.

A hashártya az emberi test legnagyobb és legsokrétűbb savós hártyája, összetett működése miatt ma már különálló szervként kezeljük. A hasüregi szervek többségét hashártya borítja, mely a fali hashártyával együtt bonyolult üregrendszert képez. Ezekben vándorolnak és tapadnak meg a hasüregi ráksejtek; előszeretettel a hashártyatasakokban, a kismedencében, valamint a folyadék felszívódási felületein, például a rekesz alatti területeken. Ezekre a részekre különös figyelmet kell szentelni a műtétnél.

A hashártya szövettanilag lényegében három részre osztható: az egyrétegű savóshám* (mesothelialis sejtsor), alatt az alaphártya található, melyet az alapszövet (submesothelium) követ. Ebben a rétegben találhatók a hajszálerek, a sejten kívüli állomány elemei, a nyirokerek és az itt lejátszódó fontos immunfolyamatokban résztvevő nagyfaló, hízó- és kötőszöveti sejtek is. A savóshámnak is fontos szerepe van a hashártyai környezet állandóságának fenntartásában a hashártyafolyadék termelésével. Egyes sejteken parányi bolyhok is találhatók; ezek nemcsak a felszínt növelik, hanem a folyadék keringését is elősegítik.

Tehát a hashártya első fő szerepe a hashártyai folyadék továbbításának, keringésének biztosítása. A termelt folyadék elősegíti a szervek súrlódásmentes elmozdulását is. A leírt képletek sajátos tulajdonságaikkal alkotnak elsődleges védelmi vonalat a fertőzések és a daganatok ellen. Nem elhanyagolható feladat a növekedési faktorok termelése sem, amelyeknek a sérülést követő gyors helyreállító folyamatokban van szerepük; daganatos környezetben viszont kiváló lehetőséget teremtenek a ráksejtek terjedésére.

A daganatos áttétek kialakulása petefészekráknál is többlépcsős folyamat. Az elsődleges daganatból származó sejtek a hasüregbe sodródnak, bekerülnek a hashártyai keringésbe, és annak meghatározott útvonalát követik. Majd valamelyik távoli hashártyafelszínhez kapcsolódva betörnek az alapszövetbe. Az itt jelenlévő kötőszöveti elemek és növekedésfehérjék segítségével megkezdődik a sejtburjánzás. A folyamat legvégső eleme az érképződés. Ez nyilván nem különálló esemény, hanem általános, így az egész hasüregben lejátszódik, még akkor is, ha csak az egyes területeken van szemmel látható daganatos felrakódás. Ezek azok az események, amelyek magyarázzák a daganatos szórás helyi-környéki alakulását kezdeti állapotban, valamint a hasüregi sejtmérgező szerek hatékonyságát.

A BETEG KIVÁLASZTÁSA, KÓRISMÉZÉS

Képalkotó módszerek

A hashártyaáttétek gyakorisága pontosan nem meghatározható, mert a képalkotó módszerek (MR, PET, CT, PET/CT) sokszor nem ismerik fel, és az egységes kórismézési ismérvek rendszere is hiányos. A legpontosabb műtét előtti állapotfelmérést a képalkotó módszerek közül a kontrasztanyagos CT-vel lehet elérni; ezzel elméletileg a hashártyai áttétek, a szarkómásodás* (sarcomatosis), nyirokdaganatosság* (lymphomatosis) és a kocsánydaganatosság is elkülöníthetőek. A főbb radiológiai jellemzők a hasvíz, a nagycseplesz érintettsége, a bélfodor különféle elváltozásai, daganatos felrakodások a nyálkahártyákon (zsigeri, fali hashártyán), valamint a nagycseplesz daganatos megvastagodása (omental cake, csepleszbog).

Hastükrözés

A műthetőség eldöntéséhez és a hashártyai daganatos felrakódások kiterjedésének megítéléséhez jelenleg a legmegbízhatóbb módszer a hastükrözés. Ezzel a módszerrel egyértelműen tisztázni lehet a hashártya érintettségét és a vékonybelek beszűrtségének hosszát; ez a műthetőség eldöntésének legmeghatározóbb eleme.

A betegek kiválasztása

A műtét meglehetősen kiterjesztett, akár 8–10 óráig is tarthat, valamint az alkalmazott gyógyszer hatásai miatt is rendkívül megterhelő, ezért szigorú kiválasztási feltételrendszert kell alkalmazni:

- A beteg szív és ér, légzési, keringési és anyagcsere-állapotának megfelelőnek kell lennie.
- Fontos szempont a 70 évnél fiatalabb életkor, és minden jelentősebb társbetegség hiánya.
- A kóros soványság, gyenge általános állapot, hasüregen kívüli áttét és a vékonybelek teljes beszűrtsége kizáró tényező.

A MŰTÉT MENETE

A műtétet a has teljes középső megnyitásból és a köldök kimetszésével kezdjük. Ha a beteg már átesetett megelőző műtéten/műtéteken, a hasfali heget is kivágjuk, eltávolítva a lehetséges hegáttéteket.

A hashártya lefejtése és a daganat eltávolítása

A hashártyát az elülső hasfalról mindkét oldalról egészen a húgyvezetékekig lefejtjük. A húgyvezetékeket gumihurokra vesszük, majd megnyitjuk a hashártyát. A hólyagot 200 ml sóoldattal feltöltve a hólyag hashártyaborítékát is leválasztjuk. Mindkét oldalon teljes hosszában felszabadítjuk a húgyvezetéket, lekötjük a petefészekereket (arteria és vena ovarica), a méhereket (arteria és vena uterina) pedig vágó-vérzéscsillapító* eszközzel átvágjuk. Ezt követően a hólyagot letolva átvágjuk a hüvelyt is, és – a hashártya mögötti terület hashártyaborítását felemelve – kivesszük a méhet a függelékeivel együtt. A Douglas-üreg hashártyáját szintén eltávolítjuk.

Amennyiben a szigma és a végbél is daganatos (ez igen gyakran észlelhető) a készítményt a végbélen hagyva, a Douglas-áthajlás alatt elkeskenyítjük végbélfodrot, és varrógéppel átvágjuk a végbelet. Középen lekötjük az alsó bélfodri ereket (arteria és vena mesenterica inferior), csonkoljuk a szigma-végbél szakaszt, és eltávolítjuk egyben a méhhel, a függelékekkel és a hólyag hashártyaborítékával.

A nagycsepleszt a harántvastagbélről felszabadítjuk, és a gyomor nagygörbületi oldalán végighaladva leválasztjuk a gyomor–vastagbél szalaggal (ligamentum gastrocolicum) együtt. A lépet a hashártyai összenövésekből oldjuk, majd a lépereket (arteria és vena lienalis) a hasnyálmirigyfaroknál átvágjuk, és a lépet a cseplesszel együtt eltávolítjuk. Tapasztalataink szerint a lép visszahagyása gyakori kiújuláshoz vezet. A bal és jobb hasféli hashártya teljes eltávolítása után a máj jobb lebenyét szabadítjuk fel, és leválasztjuk a rekeszi hashártyát az esetlegesen benne lévő apró áttétekkel együtt. A kerek májszalagot mélyen, a máj állományában vágjuk át, ami a daganatos érintettség miatt gyakran májszövetkivágást igényel. Eltávolítjuk a máj alatti hashártyát is. Szükség esetén kivesszük a főerek (aorta, vena cava), illetve a csípőerek körüli nyirokcsomókat mindkét oldalon.

Szigma-végbél csonkolás esetén a teljes bal oldali vastagbelet is felszabadítjuk, és a középső vastagbélerekre (arteria és vena colica media) nyakasítva átvágjuk a leszálló vastagbelet, majd a körvarrógép fejét rögzítjük benne.

Ha a vékonybélfodron maradtak apró daganatos felrakódások, azokat részben leégetjük, részben eltávolítjuk. A hasüregben szabad szemmel látható daganat nem maradhat.

HASÜREGI KEMOTERÁPIA

A daganateltávolítást követően kezdjük a magas hőmérsékletű kemoterápiát. Ennek a beavatkozásnak nyílt és zárt módja van, Nyíregyházán az utóbbit alkalmazzuk. Négy hasüregi cső (két befolyó, két kifolyó) és hasüregi hőmérők behelyezését követően átmenetileg zárjuk a has bőrét *(1. ábra)*. A 42,5 °C-os állandó hőmérsékleten tartott kemoterápiás oldat – a kifejezetten erre a célra készült áramoltató rendszer *(2. ábra)* segítségével – 60–90 percig folyamatosan kering.

1. ábra. A műtét alatti kemoterápiás kezelés kivitelezése

2. ábra. Hasüregi kemoterápiás áramoltató rendszer

A magas hőmérséklet alkalmazása számos előnnyel jár:

- sejtpusztító hatású,
- fokozza a gyógyszer szövetekbe való áramlását,
- növeli a gyógyszer hatékonyságát,
- beindítja a sejtvégzetet,
- gátolja a fehérjeképződést,
- megbontja a sejthártyát és a sejtvázat.

A helyileg, nagy töménységben alkalmazott kemoterápiás szer lehetővé teszi a gyógyszerérzéketlen, mikroszkopikus méretű daganatok és a műtét alatt a hasüregbe sodort ráksejtek elpusztítását is.

A kezelés végén eltávolítjuk a kemoterápiás oldatot. Kivesszük a féregnyúlványt, majd a végbélnyíláson át felvezet-

jük a varrógép szárát, és a varrógéppel egyesítjük a vég a végh-ez társítással a végbelet a leszálló vastagbéllel. A bal oldali vastagbelet az főütőér előtti bőnyéhez rögzítjük. Szívócsövek visszahagyásával fejezzük be a műtétet.

ÖSSZEGZÉS

A HIPEC alkalmazásával lényegileg hosszabb a betegségmentes és az átlagos túlélés, összevetve a pusztán teljes daganateltávolítással kezelt betegekkel. A szövődmények gyakorisága, súlyossága egyforma, a betegek életminősége viszont lényegesen jobb.

Egyes munkacsoportok azt is megállapították, hogy a HIPEC kezelésben is részesülő csoport eredményeiben nem volt meghatározó különbség a platinaérzékeny és platinaérzéketlen esetek között, míg a szokásos kemoterápia lényegesen kevésbé hatásos a platinaérzéketlen daganatú betegeknél.

Többször hangsúlyoztuk, hogy a megfelelő eredmények eléréséhez az emésztőszervi csonkolások elvégzése is szükséges. Különösen igaz ez a szigma-végbél szakaszra; ennek eltávolítására az irodalmi adatok szerint az esetek 65%-ában van szükség. A betegeket olyan, megfelelő felkészültségű központokban kell műteni, ahol többek közt az emésztőszervi műtétek is biztonsággal elvégezhetőek. Erre a műtét tervezésénél is gondolni kell, mivel a bélelőkészítés ilyenkor elengedhetetlen.

A fent ismertetett adatok alapján elmondható, hogy a petefészekrák megfelelő időben történő kezelése HIPEC-kel kiegészített daganateltávolító műtéttel növeli az átlagos túlélést. A Magyarországon újnak számító módszer elfogadható halálozási és szövődményi arány mellett jobb életminőséget és hosszabb betegségmentes éveket kínál; de a végleges gyógyulás is elérhető. A betegeket megfelelő szakmai felkészültségű központokba kell irányítani, hogy megkapják a helyes kezelést, elkerülve a felesleges (kórismézési) hasi műtéteket.

Egyértelműen látni kell, hogy a megfelelő eredmények eléréséhez nélkülözhetetlen a teljes daganateltávolítás az emésztőszervi csonkolásokkal és a felhasi beavatkozások elvégzésével. Ez Pfannenstiel-metszésből vagy alsó középső hasmegnyitásból kivitelezhetetlen.

Tapasztalataink szerint az előrehaladott stádiumban lévő petefészekrákos betegek daganattömege a petefészkek területén kevesebb mint 20%-a a hasüreg összes daganattömegének. Ebből is látható, hogy függelék- és részleges csepleszeltávolítással műtött betegeknél milyen hatalmas daganatszövet maradhat vissza.

Elengedhetetlen a szakterületek közti együttműködés a kórmegállapítás kérdéseiben és a hashártyaáttétek kezelési tervének felállításában is.

Ha gyanú van hashártyaáttétre, elsődleges cél a hatástalan kemoterápiák és sugárkezelések, a sejtcsökkentő és a részleges hashártya-eltávolító műtétek mellőzése. Ezeknek már nincs létjogosultságuk, és a beteg túlélési esélyeit nagymértékben rontják. Fontos, hogy a teljes daganateltávolítás és a HIPEC kezelés nem a legvégsőbb megoldásként jön szóba, amikor már más módszerek hatástalanok. Alkalmazásával meg kell előznünk a nyirokáttétek és a gyógyszerre érzéketlen daganatos sejtek kialakulását.

GYÓGYSZERES KEZELÉS

Petrányi Ágota, Dohán Orsolya, Szánthó András, Révész János, Bősze Péter

A gyógyszeres kezelése sokrétű, és egyre inkább azzá és célzottá válik, arányban a ráksejtek genetikai eltéréseinek feltárásával. A minden hámeredetű petefészekrákokat petefészekrákos beteg kezelése ugyanaz korszaka elmúlt, Az alkalmazott gyógyszereket négy csoportba sorolhatjuk: a hagyományos, a kiegészítő, az immunserkentő és a molekulacélzó gyógyszerekre.

HAGYOMÁNYOS GYÓGYSZERES KEZELÉS

Szánthó András, Révész János

A hámeredetű petefészekrákos betegek hagyományos gyógyszeres kezelése a paclitaxel–carboplatin együttes. Ezek sejtmérgező készítmények, tehát az ép sejteket is károsítják. A paclitaxel (175 mg/m^2) és a carboplatin (AUC 5) együttest infúzióban (~három óra) háromhetenként adjuk, a kezdeti állapotban lévő betegeknek három, az előrehalad rákosoknak hat alkalommal.

A betegeket a gyógyszeres kezelésről megfelelően felvilágosítjuk, a részletekről együttesen döntünk. A kezelésbe való beleegyezésüket a beleegyező nyilatkozat aláírásával jelzik. A kezelést megelőzően kötelező felmérni a kezelendő beteg általános állapotát, többnyire a Karnofsky-skála alapján – csak az 50–100 pont közötti értékkel bíró betegek kezelhetők. Lényeges még a vérkép ismerete, valamint a máj- és veseműködés laboratóriumi vizsgálata, melyeket mindegyik alaklommal elvégzünk.

A kezelés javallatát a szövettani leletre és a megfelelően megállapított stádiumra alapozzuk:

- Az stIa/b-G1 esetekben kedvező a kórlefolyás, akkor is, ha a műtétet nem követi gyógyszerek adása; 80%-ot meghaladó ötéves kiújulásmentes túlélés várható.
- Az stIa/b-G2/3 esetén javasolt a kiegészítő kezelés, a klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy általános túlélés és a daganatmentes túlélés is kedvezőbb a gyógyszerek adásával, mint a csak megfigyeléssel. A túlélési előny a kiterjesztett követési időtartamban (10 év) is megmaradt, de csak a nagykockázatú betegségben szenvedőknél, a kiskockázatúaknál nem volt számottevő különbség.
- Előrehalad esetekben mindig adunk kezelést. A gyógy-

szerek hatékonysága szorosan összefügg a műtéti sejtcsökkentés mértékével. Minél több a visszamaradt daganat, annál kevésbé hatásos a gyógyszer. A legkedvezőbbek a túlélési eredmények azoknál, akiknek a daganatát sikerült teljesen eltávolítani.

Ha paclitaxel–carboplatin kezelés nem megfelelő (nem bírja a beteg, nem elég hatásos, másodlagos kezelésre váltunk: liposzómás doxorubicint, topoizomeráz-1-bénítót stb. adunk.

Mellékhatások

A hatásos gyógyszeres kezeléshez ma még óhatatlanul hozzátartoznak a sejtmérgezésből adódó szövődmények. Legygyakrabban a vérképzőrendszer károsodik. Amennyiben a fehérvérsejtszám és/vagy a vérlemezkeszám csökkent, kevesebb gyógyszert adunk. Jelentős csökkenésnél GMCSF (granulocyta–macrophag kolóniaserkentő faktor), GCSF (granulocytakolónia-serkentő faktor) adása szükséges. A paclitaxel–carboplatin kezelés mellékhatásai: vérképzőszervi károsodás, túlérzékenységi válasz, idegártalom, szívműködés-lassulás, kopaszodás, hasmenés, hányinger, hányás, nyálkahártya-gyulladás, átmeneti szérumtranszamináz-emelkedés, körömlemez-leválás

A mellékhatások súlyosságát a WHO pontrendszere szerint értékeljük (l. táblázat). Lényeges, hogy kezeléstől várható egyes mellékhatásokat a beteg jól tudja elviselni. A táblázatot elkértem. Hármas, négyes súlyosságú mellékhatások jelentkezésekor, a kezelést felfüggesztjük, legtöbbször csak átmenetileg.

A KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSE

A gyógyszeres kezelés hatékonyságát szokásosan a betegek állapotának (tünetek, erőnlét stb.) változásából állapíthatjuk meg. Ez a legfontosabb ismérve.

Ha a kezelés megkezdésekor van mérhető daganat, a daganat nagyságának változását képalkotó eljárásokkal mérhetjük fel; mellkasi röntgen és MR is szóba jön (l. oldal).

A megfelelően műtött betegeknél – nem maradt vissza látható daganat – a daganatjelzők (CA125, HE4) vizsgálata alkalmazható, ha a műtét előtt a szérumszintjük magas volt. Célszerű a gyógyszeres kezelés megkezdésekor is meghatározni a CA125 és/vagy HE4 szérumszintjét. Ha a valamelyik szint emelkedik a kezelés alatt, a kezelés hatástalan (platina-ellenálló betegség), más gyógyszereket kell adni.

A KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK FOKOZÁSA

Noha a szokványos kezeléssel (műtét és gyógyszerek) a beteg ~80%-a daganatmentessé tehető, a betegek 40%-ának a daganata két éven belül kiújul; rendszerint végzetes kimenetellel. A kiújulásokat többféleképpen igyekeztek kivédeni: adagolássűrítéssel*, mennyiségnöveléssel*, hasüregi kezeléssel és kiegészítő sejtmérgező gyógyszerek, más társítások adásával.

Adagolássűrítés (dose density)*

A gyógyszerek beadott mennyisége azonos a szokványos kezelésekével, de az egyes kezeléseket több részletben adjuk, például a háromhetenként adandó mennyiséget három részre osztva, hetenként. Ennek következtében a hatóanyag vérszintje nem emelkedik túl magasra (kisebb a csúcsérték), kisebb ingadozásokkal tovább marad a még hatékony szinten. Remélték, hogy ez a kezelés hatékonyabb, kevesebb és enyhébb a mellékhatás. Különbséget a túlélésben nem figyeltek meg, a mellékhatások azonban enyhébbek voltak a heti adagolású kezeléskor. A megerősítő adatok még hiányoznak, ezért ez a kezelési módszer még kísérletes kezelési lehetőségként jön szóba, nem tekinthető szokványos kezelésnek.

*Mennyiségnövelés**

Összehasonlították a saját őssejttel támogatott nagymennyiségű gyógyszeres kezelés hatékonyságát a szokványos kezeléssel elért eredményekkel; különbséget nem állapítottak meg.

Társítás más sejtmérgező gyógyszerekkel

Számos vizsgálat tárgya volt a harmadik sejtmérgező szerrel (liposzómás doxorubicin, gemcitabin, epirubicin, topotecan) kiegészített szokásos paclitaxel–carboplatin kezelés hatásosságának tanulmányozása; egyetlen szerző sem számolt be előnyösebb hatásról. A molekulacélzó szerekkel való társítás azonban ígéretesnek látszik (l. oldal).

Hasüregi kezelés

A petefészekrákot a hashártyai szóródás jellemzi, ezért kísérelték meg a hasüregi kezelést, amelynél a hatóanyag közvetlenül kapcsolódik a ráksejthez. Ez elvileg fokozhatja a hatékonyságot. Az 1 cm-nél kisebb maradékdaganatok esetében jön szóba; az 1 cm-nél nagyobbaknál nem érdemes alkalmazni, mert a hatóanyag csak néhány milliméternyire hatol be a szövetekbe. Legtöbbször ciszplatint adunk (75 mg/m^2), de adható carboplatin (100 mg/m^2) is.

A kezelés adható hascsapoláskor: a hasvízet szúrcsappal engedjük le, a szúrcsatornán, vékony szondán keresztül bejutatható a gyógyszer a hasüregbe. Tervezett kezeléskor a műtét végén a hasfalba ültetjük az adagolót a hozzátartozó hasüregi szondával.

A hasüregi kezeléstől főleg a mellékhatások mérséklődését is várták. A vonatkozó tanulmányok a halálozás 20−25%-os csökkenéséről számoltak be előrehaladott petefészekrákos betegekben; az általános és a daganatmentes túlélést is meghosszabbította. A szövődmények – elsősorban a módszerrel összefüggők, például a hasüregi csöveknél keletkező fertőzések – továbbá: idegkárosodás (55%), hányinger és hányás (51%), vesekárosodás (39%) azonban súlyosak voltak, ezért a kezelés nem terjedt el. Az Egyesült Államokban, válogatott estekben mégis alkalmazzák.

A MOLEKULACÉLZÓ ÉS KÍSÉRLETI GYÓGYSZERES KEZELÉSEK LEHETŐSÉGEI

Petrányi Ágota, Dohán Orsolya

A petefészekrákok hagyományos gyógyszeres kezelését a molekulacélzó szerekkel egészítjük ki; többnyire még kísérletes kezelések formájában. Ezeket a gyógyszereket négy csoportba sorolhatjuk:

- Érújdoképződést gátlók,
- DNS-hibajavítást gátlók,
- immuntámadás célú,
- daganatoldó vírusok.

ÉRÚJDONKÉPZŐDEST GÁTLÓ (ANTIANGIOGEN) GYÓGYSZEREK

Az érújdonképződésnek fontos szerepe van a petefészekrák növekedésében, az áttétképzésében és a daganat okozta hasvíz kialakulásában. Az érképző molekulák, a VEGF, FGF, PDGF és az angioprotein fokozott képződése a rákburjánzás velejárója, rossz kórjóslati jel; közülük a VEGF–VGFR jelvitel gerjesztődése a legfontosabb. A VEGF biológiai tevékenységének semlegesítése csökkenti a daganatos érképződést, gátolja a daganat új ereinek kialakulását, és ezáltal a rákos folyamat növekedését. Az új erek keletkezését akadályozó gyógyszerek döntően két félek: VEGF-ellenanyagok és tirozin-kinázt gátlók *(1. táblázat)*.

VEGFR-ellenanyag (bevacizumab)

Az elleanyag a VEGFR-hez kapcsolódva gátolja a VEGF kötődését a jelfogóhoz, és ezáltal az érképződést. Önmagában is hatékony, kiegészítő kezelésként főleg a daganatmentes túlélést növeli, ezért az EMA engedélyezte a paclitaxel–carboplatin–bevacizumab kezelést a petefészekrákos betegek elsődleges kezelésére.

Tirozin-kináz-gátlók (TKI-k [tyrosine kinase inhibitors])

Az érképzésben részt vevő legtöbb molekula tirozin-kináz (például VEGFR, PDGFR). A tirozin-kináz gátlása az érképződés akadályozásának hatékony formája. Ellentétben a bevacizumabbal, a daganatgyógyászatban alkalmazott többi tirozin-kináz-gátló nem ellenanyag, hanem mik? Fehérjék? Versengve kapcsolódnak? Másként hatnak a jelfogóra? Mi a hatásmód? A legjelentősebbek: pazopanib, nintedanib és cediranib. Többnyire klinikai vizsgálatokban alkalmazzuk őket, a napi gyakorlatban nem, a petefészekrákos betegek kezelésében sem. Igaz ez? Van már beépült? Alkalmazási lehetőségük vizsgálata élénk kutatás tárgya; főleg azért ígéretesek, mert a platinaérzéketlen petefészekrákos betegek túlérzékenységét is meghosszabbíthatják. Igaz ez? Sajnos sok a mellékhatás, a súlyos is,

DNS-HIBÁT JAVÍTÓ FEHÉRJÉKET GÁTLÓ GYÓGYSZEREK

Ezek a gyógyszerek az egyik DNS-helyreállítási útvonalon hibás ráksejtekben gátolnak másik javítási lehetőséget, elői-

1. táblázat. Érképződést gátló gyógyszerek és hatásmódjuk

Gyógyszer	Célpont	Hatásmód
Bevecizumab (iv. kezelés)	VEGFa	VEGFa-ellenanyag
Aflibercept (iv. kezelés)	VEGFa,b PIGF	a VEGFR1 és 2 sejten kívüli gomolyt és az IgG1 Fc-töredékét tartalmazó csapdafehérje *(Fc-kapcsolt fehérje*)*; VEGF- és PlGF-csapdaként működik. Keringő jelfogóként kötik a VEGF-et, megakadályozva, hogy azok a valódi jelfogóhoz kapcsolódva serkentsék az érképződést.
Trebananib (iv. kezelés)	angioprotein-1, angioprotein-2 (ANG1, 2)	ANG1,2-t kötő Fc-peptid (peptibody), gátolja az ANG-nek a TIE2 jelfogóhoz kötődését, ezáltal az érképződést.
Cediranib (tabletta)	VEGFR1–3	tirozin-kináz-gátló ATP-vel versengve kapcsolódik tirozin-kinázhoz, megakadályozva az ATP kötődését (az enzim működését).
Pazopanib (tabletta)	VEGFR1–3, cKIT, PDGFR	több célpontú, kis molekulatömegű jelfogói tirozin-kináz-gátló
Nintedanib (tabletta)	VEGFR, FGFR, PDGFR	több célpontú, kis molekulatömegű jelfogói tirozin-kináz-gátló

FGFR: fibroblast growth factor receptor, PDGFR platelet-derived growth factor receptor, VEGF: vascular endothelial growth factor, VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

dézve sejthalált *(cancerspecific synthetic lethality)*, vagyis a DNS-javításhiányos sejteket célozzák meg. Legismertebb csoportjuk a PARP-gátlók, de más sejtszakaszt befolyásoló szerek is idesorolhatók. Ezek kis molekulák: a nikotinamid csoportjuk a PARP fehérjék NAD^+ kötőhelyéhez kapcsolódik, gátolva a PARP tevékenységét.

PARP-gátlók (poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors)

Az összeadódó sejthalál (synthetic lethality) módján ható gyógyszerek. Lényege: két vagy több olyan genetikai (géntevékenység, jelvitel) zavar, amely külön-külön nem, de együttesen a sejt pusztulásához vezet. A PARP-gátlók akadályozzák a báziskivágó javítást (feltételezhetően nem engedik a PARP elválását a DNS-től – PARP-csapda), nem javítódik ki az egyszálú DNS-törés, és amikor az S-szakaszban a kettőződési villa eljut a töréshez, összeesik, és kétszálú DNS-törés keletkezik. A BRCA-hiba miatt a sejt nem képes a kétszálú törés hasonmás átrendeződéses javítására (HR-hiányos sejt), helyette a génhibával járó végegyesítés következik be, a sejt genetikailag bizonytalanná válik, elpusztul. Az összeadódó sejthalál tehát azt jelenti, hogy két gén, illetőleg a gén által kódolt fehérje együttes hiánya sejthalálhoz vezet, míg ha csak az egyik vagy másik gén működése hibás, a sejt nem pusztul el.

A Parp-gátlók tehát leginkább a HR-hiányos sejteket pusztítják. A petefészekrákok között a BRCA1 és/vagy BRCA2-hiás sejtek a jellegzetesen HR-hiányos ráksejtek.

Kialakulhat érzéketlenség a PARP-gátlókra; ennek több oka is lehet; részletezésük túlmutat összeállításunk keretén.

A klinikai gyakorlatban négyféle Parp-gátlót forgalmaznak:

- Olaparib. 2014-ben hagyta jóvá az FDA a csírasejtes BRCA-hibás petefészekrákok önálló kezelésére, három vagy több különböző kemoterápiát követően. Negyedik kezelésként a válaszarány 34%, a PFS 6,7 hónap.
- Rucaparib. 2016-ban fogadta be az FDA az örökletes és nem örökletes BRCA-hibás petefészekrákban szenvedők harmadik vonalbeli egykészítményes kezeléseként. Platinaérzékeny betegségben a válaszarány 66%, platinaérzéketlen daganatoknál 25% volt, a platinaellenálló esetekben azonban nem hatott.
- Niraparib. 2017-ben engedélyezte az FDA a platinaérzékeny, magasfokú savós vagy méhhámszerű petefészekrákok fenntartó kezelésére, függetlenül a BRCA állapotától.

IMMUNKEZELESEK

Az immunkezelés a szervezet immunrendszerét használó kezelés a rák leküzdésére. Rendkívül tágfogalom fogalom, és nem is mindig egyértelmű, ugyanis az immunrendszernek közvetve vagy közvetlenül mindig van szerepe a ráksejt elpusztításában. Használhatunk a kezelésre ellenanyagokat, antigéneket, magukat az immunsejteket (beleértve a saját immunsejteket), de az immunsejtek tevékenységét befolyásoló jelutakat módosításait is.

Ismert, hogy a ráksejtek kifejlesztenek immunmódokat, hogy elbújjanak az immunsejtek elől, az immunsejtek testazonosnak ítéljék őket. Ezeknek a folyamatoknak a gátlása is része az immunkezeléseknek. Például: a ráksejtet elpusztító T-sejtek tevékennyé válását a daganatsejtek a CTLA4–B7 és a PD1–PDL1 közös jelvitelen keresztül akadályozzák meg. PD1-ellenyagokkal ez megszüntethető; a T-sejtek tevősödnek.

A legígéretesebbek a saját immunsejtekkel végzett kezelések, például a nyúlványos sejtek kinyerése a vérből, serkentésük tenyésztéssel, és visszaadásuk gyógyító oltás formájában. Sajnos rendkívül költségesek, napi alkalmazásuknak ez az akadálya. Sokféle vizsgálat folyik a saját T-sejtekkel is. A CAR-T-sejtes kezelést a petefészekrákos betegekben nem alkalmazzuk. Óriási előnyük, hogy semmiféle mellékhatásuk nincs – a saját sejteket adjuk vissza. Szokványos használatukig még hosszú az út.

Bármilyen legyen is a kezelés, az immunkezelésnek csak akkor lehet hatásos, ha hosszú időn keresztül adjuk, szünet nélkül, akár hónapokig a ráksejtek elpusztítása után is. Ha idő előtt hagyjuk abba az immunkezelést, úgy tűnik, hogy a ráksejtek erőre kapnak, és fokozottan burjánoznak.

Az immunkezelések legelső sikerét az immunellenőrző-gátlók hozták. Ezek rendszerint ellenanyagok. Hazánkban a petefészekrák kezelésében a PD1-ellenanyagokkal és a PDL1-ellennyagakokkal van lehetőség. Támogatással egyedi kérelem formájában a párhibajavítás-hiányos rákos betegeknek engedélyezik.

DAGANATOLDÓ VÍRUSOK

A daganatoldó vírusok (oncolytic viruses) olyan vírusok, amelyek előszeretettel a ráksejteket fertőzik meg, azokban szaporodnak, majd feloldják őket. A kiszabadult virionok újabb ráksejteket fertőznek; még inkább pusztítva a daganatokat. A fertőződött ráksejtek szerkezete megváltozik, lehetővé téve, hogy az immunsejtek idegenként ismerjék fel őket; tehát így is fokozzák a daganatpusztító hatást. Különböző módon befolyásolják a daganat mikrokörnyezetét, hátrányosan a daganat számára.

Talán a legelterjedtebben használt daganatoldó a Newcastle-betegség vírusa, az NDV (Newcastle disease virus). Sajnos hazánkban nem áll rendelkezésre, jóllehet nagyon is kívánatos.

A szakvizsgakönyv újfajta könyv, sem nem tankönyv, sem nem kézikönyv. Összegzett szakismeretet tartalmaz, irodalmi áttekintés nélkül. Nemcsak a szakképesítéshez szükséges ismereteket foglalja magában, hanem ezeknek az ismereteknek a napi gyakorlatban való alkalmazásához szükségeseket is. Tehát a nőorvosi daganatgyógyászat és határterületeinek elméleti ismeretekre alapozott kórkeletkezési, kórismézési és kezelési alapkönyve. Összeállítója, Bősze Péter, nem szerző, hanem inkább alapító főszerkesztő, mert a könyv sokszerzős, már első változatát is sokan írták. A cél a közös munka, az együtt gondolkodás, hogy a könyv a lehető legjobb legyen, egyetértésen alapuljon. 2024-ben indul útjára, a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának kiadásában. Kizárólag a társaság honlapján érhető el, teljesen szabad hozzáféréssel. Folyamatosan bővül új fejezetekkel és az új ismeretekkel. Elkészülte után is állandóan frissül az újdonságok beírásával. Mindenkor naprakész mű.

A két könyv, A nőorvosi daganatgyógyászat szakvizsgakönyve és A daganatgyógyászat elméleti alapjai voltaképpen egy könyv két különálló részben: a szakvizsgakönyv az elméleti alapok nélkül nem használható.

A könyv elkötelezett a magyar nyelvű orvosi nyelv megteremtése, valamint annak bizonyítása iránt, hogy a magyar orvostudomány magyar nyelven is tökéletesen művelhető. Ennek szellemében (tehát szigorúan magyar nyelven) készül, és a jövőben is csak ebben a szellemben készíthető.

A könyv, útnak indítója szándéka szerint, korunk és a következő nemzedékek orvosi bibliája, az orvostársadalom közös munkája: bárki hozzászólhat, tehet javaslatot. Új szerzők jönnek állandóan, emberöltők távlatában olyanok, akik ma még meg sem születtek. A régi szerzőket csak nevük és tárazott írásaik őrzik. Ha az összeállító, Bősze Péter, bármely ok miatt nem tudja munkáját folytatni, a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának vezetősége jelöl ki új főszerkesztőt és szerkesztőbizottságot. A könyv fenntartásáért, korszerűsítéséért és magyar nyelvűségéért a társaság mindenkori elnöke felelős.

A magyar orvostársadalom újszerű, mindig naprakész könyve indul nemzedékeken átívelő útjára.