

A méhnyakrák

Szexuális úton közvetített infekciók alatt a fertőző betegségek egy meghatározott csoportját értjük. Jellemzőjük, hogy a szexuális aktivitás során terjednek emberről emberre, igen különböző kórokozók idézik elő, az egyénre és gyakran a társadalomra is veszélyesek.

» Pulay Tamás

Országos Onkológiai Intézet

Hazánkban kb. 1200 új méhnyakrákot, valamint 600 in situ carcinomát fedeznek fel évente.¹ A betegség mintegy 500–530 halálozást okoz évente. 2000-ben a világon 22 millió ember élt daganattal, és ebből 471 ezer szenvedett méhnyakrákban. Közülük 233 ezren haltak meg a betegség miatt. Jellemző a megbetegedettek földrajzi eloszlása is. 91 ezren a fejlett országokban és 379 ezren, tehát a betegek 80%-a a fejlődő országokban él. A fejlett országok daganatos halálozásában a méhnyakrák 4,2%-ban, míg a fejlődő országokéban 15%-kal szerepel.² 2005-ben több mint 500 ezer új méhnyakrákos beteget ismertek fel, és ezek 90%-a a fejlődő országokban élt. A 260 ezer elhalálozott közül 95% esett a fejlődő országokra, ahol a méhnyakrák a leggyakoribb rosszindulatú daganat, és egyben vezető halálok is.³

Mai tudásunk szerint a méhnyakrák leggyakoribb kiindulópontja a méhszájon lévő laphám, és a nyakcsatornában levő mirigyhám találkozása, az ún. junkcionális zóna, illetve az ennek elmozdulása nyomán keletkező transzformációs zóna. Ez a terület a születéstől az időskorig egészséges viszonyok között is jelentősen változtatja a helyét, és a változás nyomán kialakuló transzformációs zónában regeneratív folyamatok mennek végbe. Ezek a gyors osztódással járó regeneratív folyamatok szükségszerűen bekövetkeznek a hüvelyben kialakuló fertőzések nyomán is, mikor a lepusztult laphám helyét a nyakcsatorna hengerhámja foglalja el, majd a gyógyulás kapcsán a laphám a hengerhám fölé kúszik. Ugyanezt a hatást éri el a szülés kapcsán bekövetkező, és el nem látott méhszájrepedés is.⁴ Ezek a gyógyuló felületek ideálisak a vírusfertőzés

számára.⁵ Ma már egyértelműen bizonyított, hogy nincs méhnyakrák előzetes HPV-fertőzés nélkül.^{6,7,8} A méhnyakrákok 99,7%-ában a HPV DNS-t megtalálták.⁹ Közülük a HPV 16, 18, 45, 31-es típusok okozzák a megbetegedések 70%-át.⁹

A HPV vírusoknak több mint 130 típusát ismerjük. Közülük mintegy 40 képes a genitális traktusban a nyálkahártya megbetegítésére. Ezen képességük alapján, az ún. anogenitális HPV-típusokat két nagy csoportra osztották:

– *I. magas rizikójú:* 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 59, 66, 68, 73, 82,

– *II. alacsony rizikójú:* 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81.9

A megfertőzött nyálkahártyán a vírus hosszú ideig élhet anélkül, hogy beépülne a sejt DNS-ébe. A beépülés kapcsán az eredetileg gyűrű alakú vírus DNS kinyílik, és így hatékonyakká válnak az addig gátolt E6 és E7 gének. Ezek produktumai komplexet alkotnak a P53, illetve RB106 gének fehérjével (E6-P53, E7-pRB). Így egyrészt megszüntetik a P53 osztódás előtti kontrollszerepét, másrészt a pRB kiiktatásával a sejt képes lesz elkerülni a P53 által kiváltható apoptózist.^{10,11} Ugyanezekkel a tulajdonságokkal az alacsony rizikójú HPV-k E6, E7 fehérjéi nem rendelkeznek. Ez magyarázza a megbetegítő-kapacitásbeli különbségeket. A népesség átfertőződöttsége földrajzilag jelentősen különbözik. Míg Európa sok országában ez az arány csak 15–20%, az USA-ban 70%, és Afrikában helyenként eléri a 95%-ot is.¹² A vírusfertőzés aránya különösen a fiatalok között magas, és a későbbi életkorokban csökken. Ezzel szembeállítható az a tény, hogy a 40 év feletti nőknek majd 9%-a fertőződik a későbbi 13 évben HPV 16-tal.⁶ Hollandiában a fertőzés incidenciájának csúcsa 25–30 éves kor közé esik, míg a méhnyakrák csúcsa a 40. életév után következik csak be.⁶ A HPV vírussal fertő-

zött nyálkahártyasejtek döntő többsége hónapok alatt – többnyire 1 éven belül – meggyógyul. Az a csekély százalék, amelyekben a vírus perzisztál, válik veszélyeztetetté a méhnyakrák kialakulása szempontjából. A vírus perzisztálása során kialakulnak a rákmegelőző állapotok, amiket régebben a CIN (Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia) nével illettünk, és a súlyosságát I., II., III-mal jelöltük. Az in situ carcinoma már további állapotromlást jelentett. Ma a SIL (Squamous Intraepithelialis Laesio) elnevezést használjuk, és megkülönböztetjük, az LSIL vagy LGSIL azaz low-grade SIL-t, illetve a HSIL vagy HGSIL-t, azaz a high-grade SIL-t. Míg a LSIL-ben a displasztikus sejtek a hám alsó harmadát foglalják el, addig a HSIL-hez tartozó elváltozásokban, az alsó harmad határától fölfelé, a teljes hámszélességig terjedhet a displasztikus sejtek által elfoglalt terület. Így természetesen a volt in situ carcinomákat is magába foglalja ez a meghatározás. Mind-egyik rákmegelőző állapotban közös az, hogy az alaphártyát a folyamat nem töri át. A rákmegelőző állapotok mindkét irányban egymásba átalakulhatnak, de minél előrehaladottabb a folyamat, a regresszió aránya annál kisebb, és a progresszió lehetősége annál nagyobb.¹³

Az LSIL-ből a folyamat az invazív rákig mai tudásunk szerint átlagosan 10–20 év alatt jut el.¹⁴ Saját tapasztalataink szerint azonban ennél jóval rövidebb idő alatt is kifejlődhet a rák.

A rákmegelőző állapot kiindulhat a nyakcsatorna mirigysejtjeiből is. Ma az ilyen folyamat súlyosságának jelzésére a low-grade CGIN-t és a high-grade CGIN-t alkalmazzuk (Cervicalis Glanduláris Intraepithelialis Neoplasia). Ez utóbbi magában foglalja az adenocarcinoma in situ-t is.

Ez a fajta rákmegelőző állapot a cervicalis csatornában helyezkedik el, és kiindulása az utolsó cervicalis mirigyig terjed a mélységben.¹⁵ Ez a megállapítás a terápia során nyer rendkívüli jelentőséget.

Az utóbbi évtizedekben az adenocarcinómák aránya növekedést mutat. Míg Helper és munkatársai¹⁶ 1922 és 1947 között 4,5%-os előfordulást figyeltek meg, addig saját Wertheim szerint operált anyagunkban, az 1990-es években az adenocarcinómák előfordulása 17% volt. Norvégiában 1976 és 1984 között arányuk 38%-kal emelkedett.¹⁷

A MÉHNYAKRÁK TERMÉSZETES LEFOLYÁSA

A méhnyakrákok döntő többsége laphám vagy mirigyhám eredetű. Kórlefolásuk azonos, bár a mirigyhám eredetű rákot rosszabb indulatúnak tartják. A klinikai stádiumok

szerinti gyógyeredmények összehasonlításai ezt nem támasztják alá.^{18,19} Kétségtelen azonban, hogy a sugárkezelés adenocarcinómában kevésbé eredményes. Az adenosquamosus carcinómát szintén rosszabb prognózisúnak tartják²⁰, bár mások szerint kiegészítő sugárkezeléssel a műtéti eredmények lényegesen javíthatók.²¹ Ismert jelenség, hogy bármely rákmegelőző állapot átmehet rákba. A bazálmembrán áttörése kapcsán a szervezet immunreakciója beindul, és a folyamat lelassulhat, vagy akár hosszabb időre leállhat. Így alakul ki az ebben részt vevő sejtek szelekciója révén az a klón, amelyből majd az uniform sejtes daganat felépül. A mikroinvázió még mindig jelentős immunreakciót képes kiváltani. Az immunológiai védelem áttörésével a daganatos folyamat felgyorsul.

Terjedése szerint lehet:

- Exophyt: karfiolszerű növedék a méhszáj felszínén.
- Endophyt: kráter kialakulása ugyanitt.
- Kulisszarák: a posztmenopauzában a nyakcsatornába hatolt laphámában kialakult rák, ami a hüvely felől nem látható, és általában a parametriumok felé terjed. Mind az exophyt, mind az endophyt folyamat kitörve a cervixből általában a parametriumok felé, vagy ritkábban a méhtest irányába terjed. A kontinuísan terjedő folyamat így eléri a medencefalat, komprimálja az ureter(ek)e)t, és beszűrheti a hüvelyfalon át a hólyagot, vagy hátrafelé a rectumot.

A daganatsejtek kijutva a hasüregbe, a peritoneumon implantálódnak. A már korán leváló sejtek útján a nyirokereken keresztül áttétet adhat a kismedencei nyirokcsomókba, elsősorban az artéria és vena iliaca externa mentén és a fossa obturatoriákba.²² Ezzel párhuzamosan, bár kisebb mértékben, a paraaortális nyirokcsomókba is felterjedhet a folyamat, majd ezen továbbmenve megjelenhet a Wirchow-csomó, a bal supraclaviumban. Ritkán, a daganatsejtek a nyirokutakon keresztül eljuthatnak az inguinális nyirokcsomókba is, itt képezve áttétet. Ezzel párhuzamosan hematogén úton, a csontokban, tüdőben stb. alakulhatnak ki áttétek.

Mind a FIGO-, mind a TNM-rendszer követi a méhnyakrák természetes lefolyását.

Tx – A cervix daganata nem értékelhető.

T0 – Nincs bizonyíték a cervix daganatára.

Tis – 0. stádium: CIN III-HGSIL a folyamat a bazálmembránt nem törte át, bár betörhet a mirigyekbe.

T1 – I. stádium: A carcinoma kizárólag a cervixre lokalizálódik.

T1a – Ia. stádium: Az invázió mikroszkópos.

T1a1 – Ia1. stádium: A bazálmembránt a folyamat áttörte, de a stroma-invázió mélysége a 3 mm-t, szélessége a 7 mm-t nem haladja meg.

T1a2 – Ia2. stádium: Mikroszkóposan már mérhető elváltozás. Az invázió mélysége az 5 mm-t, szélessége a 7 mm-t nem haladhatja meg. Elméletileg a folyamat volumene nem több mint 350 mm³.

T1b1 – Ib1. stádium: A daganat legnagyobb átmérője a 4 cm-t nem haladja meg.

T1b2 – Ib2. stádium: A daganat legnagyobb átmérője a 4 cm-t meghaladja.

T2 – II. stádium: A rák a méhnyakon túlra is terjed, de nem éri el a medencefalat, illetve nem éri el a hüvely alsó harmadát.

T2a – IIa. stádium: A daganat a parametriumra nem, csak a hüvelyfalra terjedt.

T2b – IIb. stádium: A daganat beszűrte a parametriumot (is).

T3 – III. stádium: A daganat ráterjed a hüvely alsó harmadára és/vagy a parametrium egy vagy mindkét oldalán beszűrte a medencefalig. A medencefal és az infiltrátum között már rés nem tapintható. Ide sorolható még a daganatos betegség következtében kialakult hydronephrosis és/vagy hydroreter, illetve a némavese is.

T3a – IIIa. stádium: A daganat a hüvely alsó harmadát eléri, de a parametriumokban a medencefalat még nem érte el.

T3b – IIIb. stádium: A daganat eléri a medencefalat és/vagy megjelennek a fent leírt urológiai tünetek.

T4 – IV. stádium: A daganat ráterjed a hólyag, illetve a végbél nyálkahártyájára és/vagy távoli áttéteket ad.

T4a – IVa. stádium: A daganat a hólyag és/vagy a végbél nyálkahártyájára terjedt rá.

T4M1 – IVb. stádium: Távoli szervi metasztázisokat adott.

Regionális nyirokcsomók (N)

NX – A regionális nyirokcsomók nem értékelhetők.

N0 – A regionális nyirokcsomókban nincs metasztázis.

N1 – A regionális nyirokcsomókban van metasztázis.

Távoli áttétek (M)

MX – A távoli áttétek nem értékelhetők.

M0 – Távoli áttétek nincsenek.

M1 – Távoli áttét van.

A FIGO-beosztás és a TNM-beosztás teljesen megegyezik. Egyik sem veszi figyelembe a nyirokcsomók állapotát. Tehát a pozitív vagy negatív nyirokcsomó státusz nem módosít a stádiumon.

A MÉHNYAKRÁK TÜNETEI

Korai tünetek: folyás, kontaktvérzés.

Késői tünetek: fogyás – cachexia, fájdalom, némavese, vesetáji fájdalom – pyelonephritis, véres folyás – húlszerű folyás – vérzés, haspuffadás – hasvízkór, fájdalmas vizelés – vérvizelés, véres széklet.

A méhnyakrák keletkezését elősegítő tényezők: a szexuális élet korai elkezdése (17 éves kor alatt), promiszkuitás, a férfi partner promiszkuitása, dohányzás, HIV. (Kisebbségi mértékben: fogamzásgátlás, immunszuppresszió: gyógyszeres, vagy autoimmun megbetegedés.)

A MÉHNYAKRÁK DIAGNOSZTIKÁJA

– Konizáció.

– Többszörös biopszia.

– Punch biopszia.

A méhnyakrák esetében is – mint általában – a szövettani diagnózis jelenti a kezelés alapját. Ennek legcélszerűbb módja a konizáció – kónikus kimetszés a méhszájból –, ami egyszerre jelent elegendő mennyiségű vizsgálati anyagot a diagnózishoz, az egész folyamat kimetszésével terápiát, és a későbbiekre nézvést megelőzést is. A konizációval együtt szakaszolt méhkaparást is mindig kötelező végezni. Fiatalkorúaknál lapos konizációt, szülés után mély konizációt végzünk. Mirigyhám eredetű folyamat esetében, már fiatal korban is mély konizáció végzése javasolt.²³

A konizáció szövettani vizsgálatától elvárható:

1. A rákmegelőző állapot súlyossága, kiterjedése.
2. A rák szövettani típusa.
3. A Grade.
4. Az esetleges ér- és nyirokér-betörés jelzése.
5. A folyamat kiterjedése milliméterekben.
6. A széklet érintettségének értékelése.

Többszörös biopsziát akkor végzünk, ha a folyamat nagy kiterjedésű, nem tűnik invazívnak, és in toto eltávolítása nem lehetséges, vagy nem látszik szükségszerűnek.

Biopsziát csak kivételesen végzünk, elsősorban a klinikailag invazívknak látszó folyamat bizonyításának céljából. Az úgynevezett kolposzkóp vezérelte biopszia találati aránya az elváltozás legsúlyosabb területét illetően 50% körüli, ezért helyette inkább konizáció javasolt.

A MÉHNYAKRÁK KEZELÉSE

I. Rákmegelőző állapotok

1. Standard kezelése konizáció és frakcionált abrázió, majd a szövettani vizsgálat

eredményének tükrében eldönthető a további kezelés szükségessége.

a. A rezekciós szél érintettsége esetén, ha a cervicalis kaparék negatív, szigorú obszerváció javasolt a még nem szült nőknél. 40 éves kor felett, kellő gyermekszám esetén, ha társ indikáció is van, a hysterectomia elvégezhető. Az adnexumok konzerválásáról a műtéti kép alapján döntünk.

b. A cervicalis kaparék pozitívítása esetén általában újabb konizáció végzése javasolt, természetesen újabb frakcionált abrázióval. 40 éves kor felett, esetleges társ indikáció mellett méheltávolítás is javasolható, a beteggel történő egyeztetés után.

2. A konizáció végzésének léteznek alternatív változatai is, amik megfelelő körülmények között jóval kisebb megterhelést jelentenek, és akár ambuláns, akár 1 napos kezelés formájában elvégezhetőek.

a. Krio-terápia. A fagyasztás 5 mm mélységig pusztítja el a szöveteket, ismételt alkalmazás, és 4-5 mm-rel a kérdéses területen túl terjedő jéglabda mellett.

b. CIN I., II-ben 90–95%-ban hatásos, azonban CIN III-ban már csak 80–85%-ban. Mindig endocervikális curette (ECC) kell, hogy megelőzze, és szigorú obszerváció javasolt utána.

c. Thermo-elektrokoaguláció ma már nem használatos.

d. Lézer. A CO₂ lézer segítségével a kérdéses terület evaporálható. Hátránya, hogy ugyanúgy, mint a fagyasztásnak, nincs utólagos szövettani kontrollja. Emiatt a nyomkövetésnél fokozott óvatosság szükséges. Lézer segítségével konizáció is végezhető. Hátránya, hogy 0,6–1,0 mm szél a konizátumból szövettanilag értékelhetetlen lesz, a thermocoagulatio miatt. Frakcionált abrázióval történő kiegészítése kötelező!

e. Loop konizáció – hurokkimetszés. Ultrarövidhullámú sugárzás segítségével a hurok gyakorlatilag vérzésmentesen vág, tehát konizáció végezhető vele. Esetleges vérzés gömbelektrodával gyors koaguláció útján csillapítható. Előnye a gyorsasága, és az, hogy többnyire csak megfigyelést igényel. Hátránya a hideg kés konizációval szemben, hogy a széli rész 0,2–0,3 mm-e szövettanilag értékelhetetlen. Mindig ki kell egészíteni legalább cervix abrázióval. Elsősorban még nem szült nőknél alkalmazzuk.

II. az invazív rák kezelése

1. Ia1. stádium – fiataloknál, szülés előtt álló nőknél elegendő lehet a konizáció, plusz frakcionált abrázió. Kellő gyermekszám, esetleg társ indikáció megléte esetén hysterectomia is végezhető.

2. Ia2. stádium – ezt a csoportot két részre kell osztani, prognózisuk alapján.

Amennyiben prognózist rontó tényezők – Grade III., az inváziós ujjak egy mm-nél szélesebbek és confluensi, ér-, nyirokér-invázió^{24,25} – nincsenek, megelégedhetünk egyszerű méheltávolítással, illetve gyermek utáni vágy esetén radikális trachellectomia is végezhető. Ez a cervix, a hüvely felső harmadának és a parametriumok eltávolítását jelenti. Akár 1 prognózist rontó tényező esetén, a beteget 1 stádiummal feljebb soroljuk, és radikális, kiterjesztett hysterectomiát, kismedencei lymphadenectomiát, azaz Wertheim-Meigs, más néven Piver III. típusú műtet²⁶ végzünk nála. E műtét kapcsán a méhen kívül eltávolítjuk a hüvely felső harmadát, a sacrouterin szalagok és a lig. cardinale medialis felét, az uréterek kiterjesztésével, továbbá eltávolításra kerül még a lig. vesico-uterinumok döntő többsége, valamint a kismedencei nyirokszövet-állomány, a linea terminalisig. Ilyen módon izom-, ideg-, érpreparátum készül a kismedencében. Pozitív nyirokcsomók esetén a paraaortális nyirokcsomók eltávolítása is indokolt lehet. Prognózist rontó tényezők esetén (lásd alább) adjuváns sugárkezelés, illetve kemo-irradiáció végzése javasolt. A sugárkezelés kiegészítése cisplatinnal és 5-fluorouracillal, a hároméves túlélést 10%-kal, a recidívmentes túlélést 17%-kal javította, a kizárólagos posztoperatív sugárkezeléshez képest.²⁷

3. Ib1. stádium – Wertheim-Meigs-műtét végzése javasolt. Az adnexumok eltávolítása fiatal betegeknél mellőzhető, de ebben az esetben a műtét során a petefészkeket a linea terminalisnál magasabba kell felvarrni, hogy az utólagos sugárkezelés kapcsán ne károsodjanak.

4. Ib2–IIa. stádium – Tekintettel a folyamat-kiterjedésekre és az ezzel járó áttét-képződés veszélyére, preop.- és postop. irradiációval, illetve adjuváns kemo-irradiációval kell a műtet kiegészíteni. Ugyanilyen hatásos lehet a neoadjuváns kemoterápia is (PVB-platina, bleomicin, vepezid), amit a műtét után irradiáció követ, a szövettani lelet pozitívítása alapján.

A pozitívítás elemei:

- a sebészi szélek közelsége (<5mm), érintettsége,
- nyirokcsomó-pozitivitás, a pozitív nyirokcsomók száma és mérete,
- ér-, nyirokér-invázió,
- Grade III.,
- perineurális terjedés,
- neuroendokrin daganat,
- clear cell carcinoma.^{28–34}

5. IIb. stádium – A sebészi teljesítmény határát jelenti. Megkísérelhető a daganatvolumen megkisebbitése és az esetleges

1. TÁBLÁZAT. A MÉHNYAKRÁK GYÓGYEREDMÉNYEI OPTIMÁLIS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT³⁶

Stádium	5 éves túlélés	Stádium	5 éves túlélés
Ia1	98%	Ia2	95%
Ib1	85%	Ib2	75%
IIa	75%	IIb	65%
IIIa	30%	IIIb	30%
IVa	10%	IVb	<5%

mikrometasztázisok elpusztítása neoadjuváns kezelés segítségével. A műtet adjuváns sugárterápia követi. Definitív kemo-irradiáció végzése is javasolható.

6. IIIa. stádium – Az a ritka eset, mikor a hüvely felső kétharmada infiltrált, de parametrán infiltráció nincs. Bizonyítottan (kismedencei MR, esetleg PET/CT) IIIa. stádium esetében megkísérelhető a neoadjuváns kezelés után végzett kiterjesztett műtét, kismedencei és paraaortális blockdissectioval. Szem előtt kell tartani, hogy a kismedencei nyirokcsomók érintettsége majdnem 50%-os, a paraaortális nyirokcsomók érintettsége elérheti a 30%-ot is.^{29,35} Az adjuváns kezelés kapcsán a paraaortális régiót is sugározni kell.

7. IIIb. stádium – Tekintettel arra, hogy az infiltrátum eléri a medencefalat, a sebészi megoldás teljesíthetőségét már meghaladta. Kivételes esetekben megkísérelhető a neoadjuváns kezelés, melynek hatására a daganatvolumen csökkenésével az operáció ép szövetekben végezhető el. Általában azonban definitív kemo-irradiációs kezelés javasolt.

8. IVa. stádium – Ritka kivételes esetekben és nagyon alapos (PET/CT) kivizsgálás után, primer exenteráció végzése is szóba jöhet. Egyébként sugárkezelése javasolt.

9. IVb. stádium – Palliatív sugárkezelés és a távoli áttétek egyedi kezelése jön szóba, esetleg szisztémás kemoterápia követheti a sugárkezelést.

A MÉHNYAKRÁKOS BETEGEK KEZELÉSE VAGY MŰTÉT ELŐTTI KIVIZGÁLÁSA

A kivizsgálásnak kettős célja van.

1. A daganat kiterjedésének pontos meghatározása – staging:

- mellkasröntgen, illetve CT,
- urográfia,
- hasi és kismedencei MR, célja:
 - a. a folyamat méhen belüli kiterjedése,
 - b. a parametriumok állapotának tisztázása,
 - c. a méhnyakat a hólyagtól, rectumtól elválasztó kötő- és zsírszövet állapotának tisztázása,
 - d. a hólyag és a rectum esetleges infiltrációjának kimutatása,
 - e. a kismedencei és hasi nyirokcsomók állapotának megítélése.

- cistoskopia,
- rectoskopia,
- PET/CT – exenteráció előtt,
- vérkép, máj- és vesefunkciók, ionogram, koagulogram,
- EKG,
- légzésfunkció, különleges esetekben, illetve neoadjuváns kemoterápia előtt és után,
- aneszteziológiai konzílium.

2. Elvégezhető-e a kezelés, illetve milyen kiegészítő eljárásokra van szükség, biztonságos elvégzéséhez?

Prognosztikai tényezők

1. A daganat volumene, az invázió mélysége.
2. Klinikai stádium.
3. A daganat differenciáltsága (Grade III.).
4. A daganat szövettana (Adenosquamosus ca, clear cell ca)

Ad 1. és 2. – 350 mm³ daganatvolumenig gyakorlatilag kizárható az áttétképződés.²⁴ Minél mélyebb az invázió, annál nagyobb a daganatvolumen is, annál valószínűbb a parametran érintettség és a nyirokcsomó-áttét. A klinikai stádium nem hűen, de valamilyen szinten ugyanezt a jelenséget reprezentálja.^{31,37}

Ad 3. és 4. – A daganat éretlensége sokszorosan bizonyítottan rossz prognózissal jár. Ugyanez a helyzet, a clear cell ca. esetében is. Mindkét szituáció kezelése a radikális fokozását követeli meg.^{21,31,38}

A RECIDIVA KEZELÉSE

A daganatok egy része kiújul, illetve távoli áttétet képez, esetleg mindkettőt. A távoli áttét már szisztémás betegséget jelez, sebészi kezelése csak nagyon alapos kivizsgálás után, kivételes esetekben jöhet szóba. A recidivák kialakulása, valamint a daganat mérete és a nyirokcsomó státus között szoros összefüggés mutatható ki.²⁹ A lokális recidivák 60–70%-a 2 éven belül jelentkezik.^{39,40} Alapelve, hogy sugárkezelés után sebészi megoldást, műtét után sugárkezelést kell választani.

A lokális recidiva fajtái:

- centrális,
- laterális,
- medencefali.

A centrális recidivák a kiújulások 30–45%-át jelentik. Megoldásuk sugárkezelés vagy exenteráció lehet, ha sugárkezelést már kapott a beteg. Műtéti sikert csak 3 cm-nél kisebb daganat esetén lehet elérni. A műtét előtti kivizsgálás szerves része ma már a PET/CT. Az 5 éves túlélés 30–65% között változik.^{41,42,43}

A beavatkozás kontraindikációi:

1. távoli áttét,
2. medencefali érintettség,

3. azonos oldali alsóvégtag-ödéma,
4. azonos oldali némavese vagy uréterelzáródás,
5. azonos oldali n. ischiadicus fájdalom,
6. peritonealis terjedés.

Bizonytalan helyzetben, a próba laparotómia során a medencefali képleteknek a m. iliopsoasnak és a n. ischiadicusnak érintetlennek kell lennie. Ellenkező esetben hosszabb túlélés nem várható.

A laterális és medencefali recidivák kezelése kemoterápia vagy kemo-irradiáció útján, illetve CORT- vagy CORTC-kezeléssel lehetséges. A CORT kombinált operatív és sugárkezelést⁴⁴, a CORTC ennek kemoterápiával kiegészített változatát jelenti.⁴⁵

Külön kell szólni még három, relatív ritka különleges helyzetről:

1. Konzervatív méheltávolítás invazív carcinoma esetében.
2. Hüvelycsonk-carcinoma.
3. Terhesség során észlelt méhnyakrák.

Ad 1. Ezt a diagnosztikai tévedés következményeként bekövetkező állapotot, egyes stádiumban minél előbb reoperáció és ún. parametrectomia + lymphadenectomia végzésével eredményesen lehet korrigálni. Elérhető általa a primer Wertheim–Meigs-műtét gyógyulási, túlélési szintje.^{46,47} A sebészi szél érintettsége, reziduális daganat esetében kemo-irradiáció javasolt, azonban az eredmények nagyon szerények.^{48,49}

Ad 2. Hüvelycsonk-carcinoma esetén a méhnyakrák előzőekben ismertetett kezelési elvei érvényesek.⁵⁰

Ad 3. A terhesség alatt felismert invazív rákok esetében is a klinikai stádium szerint kell eljárni.

Ia1. stádium – Éppen történő konizáció esetén a beteg hüvelyi szülésbe engedhető, esetleg 6 hét múlva a hysterectomia elvégezhető.

Ia2. stádium – Prognózist rontó faktorok megléte esetében is (lásd előzőleg az Ia2. stádiumnál) a terminus kivártható, majd császármetszés és kiterjesztett hysterectomia végzése javasolt lymphadenectomiával.

Ib1. stádium – Felismerése után 4 hétnél hosszabb halasztás nehezen képzelhető el. A terhesség 16. hete előtt nem lehetünk tekintettel a magzati érdekre. Radikális, kiterjesztett hysterectomia és lymphadenectomia végzése indokolt. Műtét előtt a méh kiürítése kontraindikált daganatsejt-embolizáció miatt.^{51,52} A 16. hét után felismert méhnyakrakkal fokozott rizikó elviselésével 4–8 hét halasztás lehetséges kisebb daganatok esetében. Longitudinális császármetszés, a méh kiürítése és vérzésesillapítás után kiterjesztett hys-

terectomia és pelvikus lymphadenectomia következik.^{52,54}

Ib2. stádium – A magzat életképességétől függően hysterotomia, kiterjesztett hysterectomia és pelvikus lymphadenectomia, illetve császármetszés és kiterjesztett hysterectomia, valamint lymphadenectomia végzése javasolt.⁵³

Az előrehaladottabb stádiumokban sugárkezelést kell végezni. Az I. trimeszterben a méh magától kiürül, vagy prosztaglandinos méhszaj-érleléssel lehet ezt elősegíteni.⁵⁵ A II. trimeszterben az anyával egyetértésben kell dönteni. Ezeket a beavatkozásokat a dolgok természetéből kifolyólag, csak PIC-cel ellátott nagy centrumokban lehet, és kell elvégezni.

SZÜRÉS ÉS VÉDŐOLTÁS

A méhnyakrák azon kevés rosszindulatú megbetegedések egyike, amiknek a szűrése megoldott. Magyarországon a szűrés kolposzkópos vizsgálatból, citológiai munkavételből, bimanuális nőgyógyászati vizsgálatból áll, aminek kapcsán a manuális emlőszűrést is kötelező elvégezni. Az OEP ezt háromévente – 25 és 65 éves kor között – finanszírozza. Mindazonáltal javasolt az évenkénti szűrés, amit a páciensnek kérnie kell. Két megyében most kezdődik egy, a védőnők által végrehajtott, csak citológiai mintavételből álló kísérleti program. Tekintettel arra, hogy a citológiai szűrésnek Murphy és munkatársai⁵⁶ szerint 15-től 50%-os fals pozitív és 30%-os fals negatív eredménye lehet, érdemes specifikusabb eszközt is igénybe venni a jövőben. A WHO ajánlása⁵⁷ szerint a vírus DNS kimutatásán alapuló tesztek csak 30 éves kortól érdemes kezdeni. A tapasztalatok szerint egy negatív vírus DNS-vizsgálat 5 évnyi biztonságot jelent.

Jelenleg a HPV DNS kimutatásán alapuló vizsgálatot csak az erre utaló citológiai lelet alapján finanszírozza az OEP. Hasonlóan javasolt az elvégzése a CIN miatt végzett konizációk után 6 hónappal. Pozitív esetben szorosabb megfigyelés indokolt. Elvileg 2007-ben kerül az országba a HPV-ellenes oltás. Ezt az oltóanyagot vírus like partikulumokkal történő immunitizálás útján nyerik, vírusmentes, és a HPV 6, 11, 16, 18 ellen biztosít nagyon jó hatásfokú védelmet. A keresztreakciók miatt védelmet biztosít még a HPV 31 és 45 ellen is. Ez utóbbi négy vírus elleni védelem a méhnyakrakkok 70%-a elleni védelmet fogja jelenteni.

Újabb megfigyelések szerint a védőoltás hatására a CIN-ek regrediálhatnak, illetve eltűnnek, azonban a már kialakult carcinomákat nem befolyásolja.

HIVATKOZÁSOK

1. Szánthó A., Demeter A., Papp Z.: A méhnyakrákos betegek kezelése hazánkban. Orvosi Hetilap. 1994;135:1179–1182.
2. Mantovani F., Banks L.: The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*. 2001;20:7874–87.
3. *Comprehensive Cervical Cancer Controll*. WHO Geneva Switzerland. 2006;16.
4. Lampé László: Szülészeti-nőgyógyászat. Budapest, Medicina Könyvkiadó. 3. kötet. 1981.
5. *Comprehensive Cervical Cancer Controll*. WHO Geneva Switzerland. 2006;36.
6. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al.: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002;55:244–65.
7. zur Hausen H.: Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1996;122:3–13.
8. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999;189:12–19.
9. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:518–27.
10. Mantovani F., Banks L.: The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*. 2001;20:7874–87.
11. Munger K., Basile J.R., Duensing S. et al.: Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene*. 2001;20:7888–98.
12. Bosch F.X., de Sanjose S.: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2003;3–13.
13. Koss L.G., Stewart F.W., Foote F.W. et al.: Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. *Cancer*. 1963;16:1160–1168.
14. *Comprehensive Cervical Cancer Controll*. WHO Geneva Switzerland. 2006;15.
15. Beskow C., Agren-Cronqvist A.K., Granath F. et al.: Pathologic complete remission after preoperative intracavitary radiotherapy of cervical cancer stage IB and IIA is a strong prognostic factor for long-term survival: analysis of the Radiumhemmet data 1989–1991. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2002;(8),12:158–170.
16. Helper T.K., Docherrt M.B., Randall L.M.: Primary adenocarcinoma of the cervix. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1952;(47),63:800–808.
17. Eide T.J.: Cancer of the uterine cervix in Norway by histological type 1970–84. *J. Nat. Cancer Institute*. 1987;(77),79:199–205.
18. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2000;(92),18:1606–1613.
19. Piver M.S., Chung W.S.: Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1975;(93),46:(5)507–510.
20. Resbeut M.R., Alzieu C., Gonzague-Casabianca L. et al.: Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: Analysis of extent of surgery on outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;(99),50:873–881.
21. Shingleton H.M., Bell M.C., Fremgen A. et al.: Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995;(110),76:(10suppl)1948–1955.
22. Pulay T., Pete I., Kulcsár T., Krascenits G.: A méhnyakrák terjedése a Wertheim-műtét kapszán eltávolított nyirokcsomók szövettani leletének tükrében. *Magyar Onkológia*. 1995;122 suppl.,122–122.
23. Bertrand M., Uchkrist G.M., Colgan T.J.: The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in-situ implications for treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;(7),157:21–25.
24. Burghardt E., Girardi F., Lahousen M. et al.: Microinvasive carcinoma of uterine cervix (International federation of Gynecology and obstetrics stage IA). *Cancer*. 1991;(11),67:1037–1045.
25. Burghardt, E., and Holzer E.: Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of cervix lteri. *Obstet Gynecol.* 1977;(15),49:641–653.
26. Piver M.S., Rutledge F.N., Smith R.J.: Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1989;(94),44:265–72.
27. Perez C.A., Kavanagh B.D.: Uterine cervix. In: Principles and practice of radiation oncology (szerk.: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C. et al.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. USA. 2004; (91),1800–1915.
28. Atlan D., Touboul E., Deniaud-Alexandre E. et al.: Operable stages IB and II cervical carcinomas: A retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;(2),54:780–793.
29. Burghardt E., Pickel H., Haas J. et al.: Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;(12),156:988–996.
30. Burghardt E., Pickel H.: Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 1978;(13),52:(2)138–145.
31. Delgado G., Bundy B., Zaino R. et al.: Prospective surgical pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* 1990;(23),38:352–357.
32. Estape R.E., Angioli R., Madrigal M. et al.: Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 1998;(28),68:229–232.
33. Lahousen M., Haas J., Pickel H. et al.: Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol. Oncol.* 1999;(61),73:196–201.
34. Resbeut M.R., Alzieu C., Gonzague-Casabianca L. et al.: Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: Analysis of extent of surgery on outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;(99),50:873–881.
35. Hackett T.E., Olt G., Sorosky J.I. et al.: Surgical predictors of paraaortic metastases in early-stage cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1995;(38),59:15–19.
36. *Comprehensive Cervical Cancer Controll*. WHO Geneva Switzerland. 2006;172–175.
37. Inoue T.: Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastasis, parametrial extension and cell types. *Cancer*. 1984;54:3035–39.
38. Van Nagdl J., Donaldson E., Parker J.: Prognostic significance of cell type and lesions size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. *Gynecol. Oncol.* 1977;5:142–150.
39. Krebs H.B., Helmkamp R., Sevin B.U. et al.: Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet. Gynecol.* 1982;(60),59:422–427.
40. Look K.Y. and Rocereti T.R.: Relapse patterns in FIGO Stage T6 carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1990;(65),38:114–120.
41. Hatch K.D., Shingleton H.M., Soongs S. et al.: Anterior pelvic exenteration. *Gynecol. Oncol.* 1988;(41),31:205–213.
42. Meng A.: Role of Langerhans cell against cervical human papillomavirus infection and development of cervical carcinoma. *Chung Hua Hsueh Tsa Chin.* 1992;(74),72:(3) 355–357.
43. Rutledge F.N., Smith J.R., Wharton J.T., O'Quinn A.G.: Pelvic exenteration: an analysis of 296 patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977;(103),129:881–892.
44. Hitchcock A., McDowell K., Johnson J., Johnson J.R.: A retrospective study into the occurrence of cervical glandular intraepithelial neoplasia (CGIN) in cone biopsy specimens resected in 1977 and 1978 clinical follow-up. *J. Pathology*. 1990;(50),161:350A.
45. Schulz-Wendtlund R., Kramer S., Sabel M. et al.: Pelvic wall recurrence of cervix carcinomas. Combined surgical-radiochemotherapeutic procedure (CORCT). *Strahlenther Oncol.* 1998;(106),174:(5) 259–263.
46. Okada M., Kigawa I., Minagawa Y. et al.: Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998;(86),70:61–64.
47. Orr J.W. Jr., Ball G.C., Soong S.J. et al.: Surgical treatment of women found to have invasive cervix cancer at the time of total hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1986;(87),68:353–356.
48. Andras E.J., Fletcher G.H., Rutledge F.: Radiotherapy of carcinoma of the cervix following simple hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973;(1),115:647–655.
49. Heller P.B., Barnhill D.R., Mayer A.R. et al.: Cervical carcinoma found incidentally in uterus removed for benign indications. *Obstet. Gynecol.* 1986;(46),67:187–190.
50. Green T.H., Morse W.J. Jr.: Management of invasive cervical cancer following inadvertent simple hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1969;(35),33:763–769.
51. Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. et al.: Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1982;(37),59:735–746.
52. Lee R.B., Neglia W., Park R.C.: Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1981;(63),58:584–589.
53. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al.: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1999;(108),73:177–183.
54. Sheperd J.H.: Malignant diseases during pregnancy. In *Surgical Gynecologic Oncology*. Ed. Burhardt EG. Thieme Verlag Stuttgart, 1993;(109),613–618.
55. Hatch K.D., Shingleton H.M., Potter M.E., Baker V.V.: Low rectal resection and anastomosis at the time of pelvic exenteration. *Gynecol. Oncol.* 1988;(42),32:(2) 262–267.
56. Murphy N., Ring M., Sheils O. et al.: Moleculare markers in cervical dyskariosis. In *HPV Handbook*. 2004;73–88.
57. *Comprehensive Cervical Cancer Controll*. WHO Geneva Switzerland. 2006;96.

Legyen Ön is a Városkapu Üzletház sikercsapatának a tagja!

Városkapu Üzletház
Szentendre



Helyiségek korlátozott számban még bérelhetők!

☎ 30/677 66 00

2000 Szentendre, Dobogókői út 1.
www.varoskapuuzlethaz.hu