LVIII. ÉVFOLYAM 9. SZÁM 2193-2880. OLDAL 2008. május 19.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

AZ EGÉSZSÉGÜGYI MINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

ÁRA: 1365 FT

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, kormányrendeletek és -határozatok

III. RÉSZ
Egészségügyi miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Irányelvek, tájékoztatók

V. RÉSZ
Közlemények

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokolljai

SUGÁRTERÁPIA ÉS ONKOLÓGIA

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az algarat daganatok ellátásáról 2195

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a bőr rosszindulatú daganatainak ellátásáról 2212

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a colorectalis daganatok ellátásáról 2226

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a cutan lymphomák ellátásáról 2250

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a csontrendszer daganatainak ellátásáról 2258

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az emlő daganatainak ellátásáról 2288

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az epehólyag- és epeúti daganatok ellátásáról 2327

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a felső húgyúti daganatok ellátásáról 2340

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a gége daganatok ellátásáról 2354

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a gyomor daganatok ellátásáról 2368

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a hasnyálmirigy daganatok ellátásáról 2386

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a here daganatok ellátásáról 2397

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a húgycsődaganatok ellátásáról 2432

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a húgyhólyag daganatok ellátásáról 2446

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a hüvely daganatok ellátásáról 2467

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az idegrendszeri daganatok ellátásáról 2476

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a máj daganatok ellátásáról 2526

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a méhnyak daganatok ellátásáról 2541

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a méhtest daganatok ellátásáról 2559

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a melanoma malignum ellátásáról 2574

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a nyálmirigy daganatok ellátásáról 2593

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a nyelőcsődaganatok ellátásáról 2604

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az orrgarat daganatok ellátásáról 2620

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a penis daganatok ellátásáról 2631

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a petefészek daganatok ellátásáról 2661

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a prosztata daganatok ellátásáról 2693

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a szájgarat daganatok ellátásáról 2718

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a szem és adnexumai daganatainak ellátásáról 2732

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a szeméremtest daganatok ellátásáról 2758

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a tüdő daganatok ellátásáról 2772

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a vese daganatok ellátásáról 2794

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

REUMATOLÓGIA ÉS FIZIOTERÁPIA

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról (1. módosított változat) 2811

TRAUMATOLÓGIA

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a combcsont distalisvég felnőttkori töréséről 2847

UROLÓGIA

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a vizelet inkontinencia konzervatív kezeléséről 2853

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a benignus prosztatahyperplasia kezeléséről 2860

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a női stressz inkontinencia sebészi kezeléséről 2864

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a férfiak merevedési zavarairól, potenciazavarokról, erektilis diszfunkcióiról (ED) 2868

VI. RÉSZ

Vegyes közlemények

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, kormányrendeletek és -határozatok

III. RÉSZ
Egészségügyi miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Irányelvek, tájékoztatók

V. RÉSZ
Közlemények

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
az algarat daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Fül-orr-gégészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked és összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalma-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

zása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

Az ellátás valamennyi formájának speciális szempontja a beteg szellemi állapota, illetőleg az akut események (légzési elégtelenség, vérzés) kezelésében jártas sebészeti háttér biztosítása.

1.4. Az algarat rosszindulatú garatdaganatainak jellemzői

A primer algarat daganatok csaknem kivétel nélkül laphámrákok. A régióban előforduló daganatok kiindulásának szövettani típusait az 1. sz. Tábla (ld. alább) tartalmazza.

Az algarat daganatok terápiáját a gége közelsége befolyásolja. Rossz prognózisú betegség, előrehaladott állapotban komplex onkoterápiát igényel. A kezelés megtervezésekor a betegség előrehaladottságát, a beteg általános állapotát és személyiségét, valamint a tervezett kezeléssel járó mellékhatásokat egyaránt figyelembe kell venni.

Az algaratdaganatok többsége előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Az előrehaladott daganatok multidisciplinális kezelésében többféle módszert és sorrendet is lehet alkalmazni. Az irányelv segít eligazodni az algarat daganatok előrehaladottságát, a beteg általános állapotát és személyiségét, valamint a tervezett kezeléssel járó mellékhatásokat figyelembe véve a különböző terápiás lehetőségek között.

1.4.1. A többi fej-nyak nyálkahártyákról kiinduló laphámrákhoz hasonlóan a betegek >90%-a évtizedek óta rendszeres dohányos és alkoholfogyasztó.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4.2. Családi halmozódás előfordul, de nem bizonyított, hogy ez genetikai eredetű-e, vagy csak a hasonló életvitel következménye

1.4.3. Incidencia Magyarországon 2005-ben: férfi: 563, nő: 87 (Nemzeti Rákregiszter)
Mortalitás Magyarországon 2005-ben: férfi: 225, nő. 31 (Demográfiai Évkönyv)

1.4.4. Az élet 5-6. évtizedében alakul ki, ~ 80%-ban férfiakban. A diagnózis időpontjában a tumorok < 10%-a UICC Stage I-II stádiumú, a daganatok többsége mind primeren, mind regionálisan előrehaladott stádiumban van. A nyaki áttétek gyakorisága kb. 80%. Leggyakrabban a sinus piriformisban, legritkábban csak a hátsó falon fordul elő.

1.4.5. A leggyakoribb panaszok a daganat elhelyezkedésétől függően: bizonytalan nyelési- és torokfájdalom, mely gyakran a fülbe sugárzik, gombóc-érzés, véres köpet, rekedtség, légszomj, tapintható, fájdalmatlan nyaki csomó megjelenése.

1.4.6. A daganat a kiindulási helye a nyelvgyök, tonsilla-régió, lágy szájpad, hátsó garatfal nyálkahártyája. A szájgarat daganatok a többi fej-nyak laphámrákhoz hasonlóan leggyakrabban a regionlális nyaki nyirokcsomókba adnak áttétet. Távoli áttét leggyakrabban a tüdőben jelentkezik.

1.4.7. A többi fej-nyak daganathoz hasonlóan az évtizedek óta tartó alkoholos, dohányos életvitel miatt kísérő betegségek jelenlétére is számítani kell: Leggyakrabban krónikus tüdőbetegség (sokszor tbc az anamnézisben), gyomorfekély, érelmeszesedés, krónikus alkoholos májbetegség, oesophagus varicositás, véralvadási zavarok észlelhetők. Mivel valamennyi befolyásolhatja a kezelést és annak késői következményeit, a terápiás döntés előtt a kísérő betegségek feltárása és elemzése szükséges. (**Evidenciaszint: III.**)

II. Diagnosztikai eljárások

2.1. Anamnézis

Családi anamnézis, daganatos betegségek
Korábbi betegségek
A daganattal kapcsolatos panaszok
Alkohol, nikotin, egyéb izgatószerek használata
Munkahelyi, környezeti hatások

2.2. Fizikális vizsgálat

megtekintés (nyaki asszimmetria),
tapintás (nyaki nyirokcsomók)
rutin fül-orr-gégészeti vizsgálat
a fogak állapotának felmérése, fogászati szanáció

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:

rutin vérkép, vércsoport, részletes coagulogram és klinikai kémia, nem laphám eredetű daganat esetén szükség szerint tumormarkervizsgálatok

2.4. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

CT/MRI vizsgálatot a tükörvizsgálatok kiegészítéseként szükséges elvégezni, mert pontsabb információt nyújtanak a tumor környezethez való viszonyáról. Egyidejűleg a nyaki nyirokcsomókról is felvilágosítást adnak.

A garat daganatainál kiemelendő az MR jelentősége, mert bár a CT egyszerűbben alkalmazható, könnyen standardizálható képalkotás, de az MR pontosabb. Tumor terjedés meghatározására az MR általános pontossága 90-96%. UH/CT/MR-rel a nyirokcsomók állapotáról is felvilágosítást kapunk és UH-vezérelten szövet mintát is nyerhetünk belőlük. Amennyiben az aspirációs cytológia malignitást igazolt, a továbbiakban CT/MR szükséges a pontos stádium meghatározáshoz a nyaki- és szükség esetén a mellkasi viszonyok felmérésére is. Előrehaladott stádiumú daganatnál a PET/CT a staging vizsgálatok része, a távoli metasztázisokat keressük vele. PET/CT javasolt Gr 2-3 szövettani grade és N 2-3 nyaki nyirokcsomóstátus esetén a távoli áttétek kimutatására. (**Evidenciaszint: III**.)

A PET/CT hasznos lehet a terápiás válasz kiértékelésére, recidíva vizsgálatára, restagingre is.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Nyelési röntgenvizsgálat a száj- és algarat tumorait ábrázolja, egyben szűrő jellegű, tekintettel arra, hogy a felső emésztő- és légutak laphámrákja gyakran multiplex.

A fogak állapotának felmérésekor szükség esetén panoráma rtg felvétel.

2.5. Fül-orr-gégészeti vizsgálat

Direkt tükrözés endoszkóppal, beszéd, nyelés státus rögzítése

2.6. Aspiratiós citológia

2.7. Szövettani vizsgálat

Műtét előtti szövettani vizsgálat. Az onkoterápia előtt a tumor szövettani igazolása minden esetben kötelező.

- Műtét alatti szövettani vizsgálat. Leggyakrabban a resectiós vonalban metszlapot vagy/és a nyaki nyirokcsomókat vizsgáljuk a tumoros infiltráció kizárására vagy igazolására.
- Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása. A szövettani diagnózis felállítása a WHO-osztályozás alapján történik (ld. 1. sz. Tábla).

1. sz. Tábla:

A SZÁJÜREG, GARAT, GÉGE és TRACHEA ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK SZÖVETTANI TÍPUSAI (WHO 2005.)

Malignus epithelialis tumorok
Laphámrák
Verrucosus carcinoma
Basaloid laphámrák
Papillaris laphámrák
Orsósejtes laphámrák
Acantholyticus laphámrák
Adenosquamosus carcinoma
Lymphoepithelialis carcinoma
Giant cell carcinoma
Malignus nyálmirigy típusú tumorok

Neuroendocrin tumorok
Tipusos carcinoid (jól differenciált, Grade I neuroendocrin cc)
Atipusos carcinoid (mérsékelten differenciált, Grade II neuroendocrin cc)
Kissejtes carcinoma, neuroendokrin típus (rosszul differenciált, Grade III neuroendocrin cc)
Kombinált kissejtes carcinoma, neuroendokrin tipus

Lágyrész tumorok
Haematolymphoid tumorok
Porc-és csonttumorok
Mucosalis melanoma malignum
Áttéti tumorok

A régióban leggyakrabban előforduló malignus daganat a laphámrák.
A daganatokat a differenciáltságuk alapján hagyományosan három csoportba sorolják: jól differenciált (Grade I), közepesen differenciált (Grade II), és rosszul differenciált (Grade III). Az osztályozás alapját a mag polymorphia, osztódási aktivitás, keratinizáció képezi. A daganatok többsége közepesen differenciált, s a szöveti grade csak korlátozott prognosztikai értékkel bír az inváziós mintához viszonyítva. A daganat terjedése az invazív fronton vagy expanzív vagy infiltratív illetve keveredve is előfordul. Az expanzív (coheziv) növekedést mutató daganatok jobb prognózisúak, mint az infiltratív (nem cohezív) jellegűek.

További hisztopatológiai prediktiv faktorok:
- rezekciós szélek (5 mm: szabad, 1-5 mm között: közeli, kisebb, mint 1mm: érintett)
- proliferációs aktivitás
- lymphovasculáris és perineurális terjedés
- nyirokcsomó metasztázisok extracapsuláris terjedése

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

SENTINEL NYIROKCSOMÓ VIZSGÁLATA

Műtét közben sentinel nyirokcsomó vizsgálata:

Kezdetben a fagyasztásos szövettani vizsgálatot helyezték előtérbe.

Jelenleg az imprint cytológiai vizsgálat az ajánlott módszer a nyirokcsomók vizsgálatára.

Sentinel nyirokcsomó szövettani feldolgozása:

2,5 mm vastag szeletek a hosszanti tengely mentén sorozatmetszet 150 um-es intervallumokban 1HE, 1IH

negatív CK reakció, negatív nyirokcsomó

pozitív CK reakció, HE metszetben megkeresni az atípusos, tumorsejtnek megfelelő sejteket.

ha a HE metszetben is azonosítani lehet, akkor fogadható el.

Pozitív nyirokcsomó esetén (bármilyen típusú metasztázis) kötelező a nyaki blokkdisszekció.

A sentinel nyirokcsomó vizsgálata jelenleg experimentális eljárás, prospektiv klinikai vizsgálatok részét képezi.

NYIROKCSOMÓ STÁTUSZ MEGÍTÉLÉSE:

- metasztázis jelenléte
- metasztatikus nyirokcsomós régió megadása
- adott regióban vizsgált nyirokcsomókból mennyi a metasztatikus tokinfiltráció, tokáttörés jelenléte

2.8. EKG, szívultrahang

2.9. Kiegészítő (staging) vizsgálatok

Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok:

Mellkas: szummációs kétirányú röntgenfelvétel, amennyiben eldöntendő vagy kiegészítendő információ szükséges a mellkasi folyamatról, mellkasi CT vizsgálat szükséges.

Hasi szervek, máj: UH, CT és/vagy MR

Csont: csont metasztázis klinikai gyanújakor csont szcintigráfia, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről MR/CT végzendő.

Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

2. sz. Tábla:

TNM klinikai klasszifikáció

A TNM-klasszifikáció csak a carcinomákra érvényes. Szövettani diagnózis kötelező.

Szájgarat

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.
T3	A tumor nagyobb, mint 4 cm - ráterjedhet az orr- vagy algarat nyálkahártyájára, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).
T4	A tumor ráterjed a nyak lágyszöveteire és a paravertebrális fasciára/izmokra.

Orrgarat

T1	A tumor
T2A	A tumor az orrgaratra és/vagy az orrüregre terjed - parapharyngealis mélybeterjedés nélkül.
T2B	A tumor az orrgarat és/vagy az orrüreg felöl a parapharyngealis térbe terjed.
T3	A tumor a csontra vagy az orrmelléküregekre terjed.
T4	A tumor a koponyaűrbe terjed, beszűrve az agyidegeket, a halántéki, szemüreg vagy az algarat területeit

Algarat

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor.
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.
T3	A tumor nagyobb, mint 4 cm vagy ráterjed a gége területére, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).
T4	A tumor beterjed a gége területére, a pajzs-porc-hártyára, a nyak lágyszöveteire vagy a csigolya-testekre.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

N/pN	regionális nyirokcsomók
NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható.
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
N1	Áttét szoliter ipsilateralis nyirokcsomóban, 3 cm-es vagy annál kisebb maximális átmérővel.
N2	Szoliter, 3 cm-nél nagyobb, de 6 cm-nél nem nagyobb ipsilateralis nyirokcsomóáttét: vagy többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, melyek közül egyik sem nagyobb, mint 6 cm: vagy kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2a	Szoliter, ipsilateralis nyirokcsomóáttét, átmérője több, mint 3 cm és kevesebb, mint 6 cm.
N2b	Többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2c	Kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyikük átmérője sem haladja meg a 6 cm-t.
N3	Nyirokcsomóáttét 6 cm-t meghaladó átmérővel.

Megjegyzés. A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomók ipsilateralisnak tekintendők.

M - Távoli áttétek

MX	Távoli áttét nem igazolható.
M0	Távoli áttét nincs.
M1	Távoli áttét(ek).

pTNM patológiai klasszifikáció

ApT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak.

pN0 A szelektív nyaki blokk-dissectio útján nyert szövetmintából lehetőség szerint 6 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni.
A radikális vagy módosított nyaki blokk-dissectio anyagából legalább 10 nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. Amennyiben a vizsgált nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, de a megkívánt nyirokcsomószám nem áll rendelkezésre, a besorolás pN0. Amennyiben a méret a pN-klasszifikáció egyik kritériuma, úgy a méret az áttétre, nem a teljes nyirokcsomóra értendő.

Stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stádium IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stádium IV B	bármely T	N3	M0
	T4b	bármely N	M0
Stádium IV C	bármely T	bármely N1	M1

2.10. Diagnosztikai algoritmus

2.10.1. Diagnosztikai algoritmus az algarat daganatok kivizsgálása során

Anamnézis
Fizikális vizsgálat
Indirekt és direkt endoszkópos garat-gégevizsgálat
Szövetmintavétel
Staging vizsgálatok; N2, N3 stádium és WHO Gr 2 szöveti differenciáltsági fok mellett PET/CT indokolt.

2.10.2. Diagnosztikai algoritmus az algarat daganatos betegek követése során

Fizikális vizsgálat és endoszkópos (direkt) tükrözés az első évben 1-3 havonta, 2 évig 2-4 havonta, 3-5 évig 4-6 havonta, utána évente.
Mellkas-röntgenvizsgálat (az 1. évben félévente, az 5. évig évente indokolt).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Nyaki CT és/vagy MR:
Bármilyen primer kezelés befejeztével ajánlatos státusrögzítő vizsgálat elvégzése, műtét után legalább egy hónap, sugárekezelés után 3 hónap múlva, továbbá indukciós kemoterápia alatt és végén, és palliatív kemoterápia során a terápiás hatás megítélésére az utolsó kemoterápia után 3 héttel
recidivára magas rizikó esetén a kezelés befejezését követő évben 4 havonta, azután félévente, illetve klinikai tumor gyanú esetén.
Aspirációs citológia
Regionális nyaki áttét megjelenése, ill. lokális recidíva esetén.
Szövettani vizsgálat
Recidíva gyanúja esetén
Laboratóriumi vizsgálat
A nyak sugárkezelése után évente TSH meghatározás

III. Gyógykezelés

A betegek kezelésekor a sebészi kezelés, a kombinált kemoterápia, a biológiai terápia, a radiotherápia és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóba jön.

3.1. Sebészi kezelés:

3.1.1. Műtéti indikáció:

Általános feltétele a pontos topikus diagnózis, a szájgaratrák terjedési törvényszerűségeinek ismerete, a fagyasztott metszet készítésének lehetősége (ép szél meghatározására) és kellő gyakorlattal rendelkező fej-nyak sebészeti osztály.

Primer kezelésként műtét valamennyi eltávolítható algarattumor esetén szóba jön ld. algoritmusok A T1, T2 korai tumorok ablasztikus műtétje egyenlő esélyű a primer sugárterápiával. Operábilis, előrehaladott T3 tumorok és válogatott T4A tumorok esetén előnyben részesül a kemoradioterápia, ha a beteg általános- és tüdőállapota ezt megengedi. Mivel a legtöbb esetben nem műtéti kezeléssel is helyettesíthető műtétről van szó, részletes egyeztetés és mindkét kezelés előnyeinek és hátrányainak ismertetése szükséges a beteggel.

Műtét indikált nem sebészi primer kezelést követően reziduális tumor és tumormentes időszakot követő recidív tumor eltávolítására is, ha a tumor rezekábilis.

3.1.2. Műtéti előkészítés:

Általános altatásos műtéti kivizsgálás, különös tekintettel a tüdő, és a máj ismert kísérő betegségeinek kivizsgálásával, altató orvosi konzílium

3.1.3. Műtéti érzéstelenítés:

Az algarat műtétei intubációs narkózisban történnek. Kivétel ez alól akkor van, ha a tumor miatt a beteg nem intubálható. Ilyen esetekben, lehetőleg aneszteziológus által felügyelt helyi érzéstelenítésben tracheotomia végzendő, majd azon át intubált narkózisban folytatódik a műtét.

3.1.4. Műtét:

3.1.4.1. Funkciómegőrző műtétek:
Funkciómegőrző műtétek:
endolaryngealis (laser):
garatrezekció

külső feltárásból:
supracricoid parciális laryngo-pharyngectomia
parciális pharyngectomia, szükség szerint lebenyrekonsrukcióval

3.1.4.2. Radikális műtétek:
kiterjesztett totál laryngectomia garat- ill. trachea ill. nyelvgyökrezekcióval, sz.e. lebenyrekonstrukcióval (myocutan v. szabadlebeny)

Inoperábilis esetben:
inoperábilis: tracheotomia, PEG, radiokemoterápia, supportív kezelés

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.5. Posztoperatív teendők:

Garatműtét és nyaki blokkdisszekció után a beteg egy-két napig intenzív osztályos ápolásra szorul. Lebenyrekonstrukció esetén a lebeny rendszeres monitorozása, fizikális vizsgálattal és Dopplerrel.

3.1.6. Posztoperatív ápolási teendők:

átmenetileg tápszonda-táplálás
végleges vagy ideiglenes kanülviselő a beteg, a kanül ellenőrzése, szükség szerint cseréje, a mindenkori megfelelő szabad légzés biztosítása

3.2. Gyógyszeres kezelés:

3.2.1. Indukciós kemoterápia

A ciszplatin, 5-fluorouracil indukcios kemoterápia metaanalízis alapján szignifikánsan hatékonyabb, mint a korábban alkalmazott egyéb kemoterápiák.

A docetaxellel kibővített ciszplatin, 5-fluorouracil (TPF) indukciós kemoterápia szignifikánsan növeli a betegek túlélését 2 randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján. A mortalitást 30%-kal csökkenti. A klinikai vizsgálatokban az indukciós kemoterápiát radiokemoterápia követi.

Az indukciós kemoterápiás ciklusok számát illetően nincs egyelőre standard. 2, 3, 4 ciklust tartalmaz a legtöbb klinikai vizsgálat. 2 vagy 3 ciklus esetén azok végén, 4 ciklus esetén a 2. és 4. ciklus végén szükséges képalkotó kontroll a terápiás válasz megítélésére. Indukciós kemoterápiát a 2. ciklus után csak akkor szabad tovább folytatni, ha legalább parciális remisszió (WHO vagy RECIST kritériumok) jött létre az első két kezelés hatására. Az indukciós kemoterápiát radio- vagy radiokemoterápia követi irrezekábilis tumorok esetén, és minden olyan rezekábilis tumor esetén, ahol a terápiás válasz legalább parciális remisszió volt. Indukciós kemoterápiát követően rezekábilis tumorok műtéti eltávolítását csak akkor szabad indikálni, ha a terápiás válasz nem érte el a parciális remisszió szintjét, vagy a tumor progrediált.

Kemoterápiás protokollok:
1. Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve
2. Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve

3.2.2. Metasztatikus illetve recidiváló betegség gyógyszeres kezelése

Előrehaladott tumorok esetén a radiokemoterápia a standard kezelés, **evidenciaszint: I.** (ld. Radiokemoterápiás fejezet).

A metasztatikus illetve távoli áttétes betegek kezelésekor cél a progressziomentes és a teljes túlélés meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése.

A kemoterápia monoterápiaként és kombinációs formákban egyaránt alkalmazható. A válaszadási arány monoterápia esetén 15-35%, kombinált kezelésnél 30-40%.

Kombinált vagy monoterápiaként alkalmazott kemoterápia során minden 2. ciklus után képalkotó vizsgálat szükséges a progresszió kizárására. Progresszió esetén a terápia megszűntetése, lehetőség szerint más terápia választása, vagy optimális tüneti kezelés szükséges. Kemoradioterápiát követően az utolsó kezelés után 10-12 héttel végzendő képalkotó kontroll a további terápia meghatározása céljából.

Methotrexat 40-60 mg/m^2 hetente egyszer

Docetaxel 40 mg/m^2 hetente

Docetaxel 100 mg/m^2 3 hetente.

Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve.
Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve

Carboplatin 300 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 naponta 1.-4. napon

Paclitaxel 175 mg/m^2 1. nap, ifosfamid 1000 mg/m^2 1.-3. napon, carboplatin AUC 6, 1. napon

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 75 mg/m^2 1. napon 3 hetente ismételve.

Cetuximab telítő dózis 400 mg/m^2, ezt követően hetente 250 mg/2

3.3. Sugárkezelés

Definitív kezelés: 70-72 Gy
Posztoperatív kezelés: 60 Gy (primer tumor területére)
60 Gy (myirokcsomó területére - extrakapszuláris terjedésnél)
50 Gy (myirokcsomó területére - extrakapszuláris terjedésnél vagy perineurális/lymphatikus/érbe terjedésnél)

3.4. Radiokemoterápia

Radioterápiával szimultán végzett kemoterápia és/vagy biológiai terápia
Előrehaladott tumorok esetén ez a standard kezelés, evidenciaszint: I.

A radiokemoterápia szignifikánsan csökkenti a lokális recidívák gyakoriságát, növeli a betegek teljes túlélését. A radiokemoterápiát nem csak műtét után adjuváns kezelésként, hanem indukciós kemoterápiát követően, illetve palliatív ellátásként is lehet alkalmazni.

A posztoperatív radiokemoterápia több (4) nagy, randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján hatékonyabb, mint a műtét utáni sugárterápia önmagában. A recidíva kialakulása szempontjából nagy rizikót jelentenek: szövettanilag igazolt reziduális betegség, pozitív sebészi szél, egynél több metasztatikus nyirokcsomó érintettség, extracapsuláris tumorterjedés, lymphaticus, perineurális vagy vasculáris invázió.

Radiokemoterápiás protokollok:

Ciszplatin (DDP) 100 mg/m^2, 1., 22., 43. napon. (Veseműködés beszűkülése esetén Carboplatin.)

1.-4. napon Carboplatin 70 mg/m2 és folyamatos 5-Fluorouracil 600 mg/m^2/nap, 3 hetente ismételve a sugárterápia alatt.

Fázis III randomizált klinikai vizsgálatban a cetuximab és radioterápia együttes alkalmazása lokálisan előrehaladott fej-nyakdaganatos betegekben szignifikánsan javította a lokoregionalis kontrollt és a betegek teljes túlélését is.

Az alkalmazható protokoll: a sugárterápiát megelőző héten telítő dózisú 400 mg/m^2 cetuximab, majd hetente 250 mg/m^2 cetuximab.

3.5. Az algarat tumorok ellátási algoritmusa

T1N0-1, kis T2N0

Korai stádiumokban total laryngectomia nem szükséges

1. Definitív sugárkezelés
   komplett válasz esetén
   - rezidualis nyaki nycs.-nál: nyaki nycs. disszectio (szelektív v. total)
   - nincs rezidualis nyaki nycs: obszerváció
   - residualis tumor esetén: „salvage" műtét + sz.e. nyaki nycs. disszekció
2. műtét (parciális laryngopharyngektómia)
   N0 nycs: ipsilaterális v. bilaterális szelektív nyaki nycs. disszekció
   N1 kiterjedt disszekció (Level 1-5)
   - extracapsularis terjedésnél, v. pozitív sebszélnél: radiokemoterápia (**I. evidencia**)
   - több nyirokcsomónál (extracapsularis terjedés nélkül), v. perineuralis/nyirok/ér betörésnél: radioterápia v. radiokemoterápia (csak több kiterjedt nycs. áttétnél - **II-es evidencia**)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T1N2-3, T2-3bármely N
Reszekábilis előrehaladt esetekben, ha total laryngectomia szükséges
(klinikai vizsgálatokban való részvétel ajánlott)
1. 2 ciklus indukciós kemoterápia (**I. evidencia**)

komplett válasz : definitív radioterápia

- ha reziduális nyaki nycs: nyaki dissectio (szelektív v. total, **III. evidencia**)
- ha a nyakon komplett válasz: N1 kezdeti stádium: obszerváció, N2-3 kezdeti stádium: obszerváció v. disszekció

részleges válasz (ennek megítélésére sz.e.endoszkópia): 1 ciklus kemoterápia, melyet

- komplett válasz esetén definitív radioterápia követ (ld. fennt) /
- residualis tu. esetén salvage műtét, majd radioterápia / v. kockázati tényezők esetén ld. alább:
- extracapsularis terjedésnél, v. pozitív sebszélnél: radiokemoterápia
- több nyirokcsomónál (extracapsularis terjedés nélkül), v. perineuralis/nyirok/ér betörésnél: radioterápia v. több kiterjedt nycs. áttétnél radiokemoterápia - **II. evidencia**)

nincs válasz: műtét majd. ld. fent salvage műtétet követően

3. v. műtét (laryngopharyngectomia + szelektív (No) v. total (N+) nycs. dissectio
   - extracapsularis terjedésnél, v. pozitív sebszélnél: radiokemoterápia
   - több nyirokcsomónál (extracapsularis terjedés nélkül), v. perineuralis/nyirok/ér betörésnél: radioterápia v. radio-kemoterápia (csak több kiterjedt nycs. áttétnél - **II. evidencia**)
4. konkomitáló radiokemoterápia (**II evidencia**)
   komplett válasz esetén
   - rezidualis nyaki nycs.-nál: nyaki nycs. dissectio (szelektív v. total)
   - nincs rezidualis nyaki nycs: N1 nycs-nál obszerváció, N2-3 obszerváció v. disszekció (**III. evidencia**, hogy szelektív v. total)
   - residualis tu. esetén: 'salvage ' műtét + sz.e. nyaki nycs. Disszekció
5. klinikai trial keretében indukciós kemoterápia, amit radiokemoterápia követ

T4 bármely N

1. Műtét + total nyaki disszekció, majd radiokemoterápia (**I. evidencia**)
2. konkommitáló radiokemoterápia: melyet komplett válasz esetén, ha van nyaki nycs., disszekció követi, ha nincs, akkor obszerváció (kezdeti N1) v. N2-3-nál obszerváció v. disszekció
3. klinikai trial keretében indukciós kemoterápia, amit radiokemoterápia követ

Követés:
Fizikális vizsgálat
- első évben: 1-3 havonta
- 2. évben: 2-4 havonta
- 3-5. évben: 4-6 havonta
- 5. év után: 6-12 havonta

- Mellkas Rtg v. CT: ahogy klinikailag indokolt
- TSH: nyaki irradiáció esetén 6-12 havonta

IV. Rehabilitáció

4.1. Speciális teendők:

Műtétet vagy nem műtéti kezelést követően a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a kiesett vagy sérült funkciók helyreállító sebészi kezelése és/vagy helyettesítése megfelelő szakemberek segítségével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.2. Fizikai aktivitás:

Az algarat daganat sugárkezelésén és nyaki blokkdisszekción, illetve radikális műtéten átesett betegnek általában komoly mozgáskorlátozottsága nincs. Nyaki blokkdisszekciót követően kialakult nyak- és vállmozgáskor kialakuló fájdalom, vállgyengeség gyógytornát igényel. Szabadlebeny alkalmazásakor az adóhely szükség szerinti ápolása gyógytornája szükséges.

4.3. Diéta:

A sugárkezelés késői mellékhatásaként kialakult szájszárazsághoz módosított diéta szükséges. A nyelésrehabilitáció része a megfelelő összetételű és konzisztenciájú táplálék meghatározása

4.4. Betegoktatás

A kezelés késői mellékhatásaival, és azok elviselésével kapcsolatosan szükséges

Amennyiben szervmegtartó műtét vagy nem műtéti kezelés történik, a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a biztonságos nyelés megtanulása, az aspiráció kivédése lehetőleg foniáter-nyelésterapeuta irányításával.
Amennyiben laryngectomia történt, funkcionális vagy eszközös hangrehabilitáció szükséges, szintén foniáter-nyelésterapeuta irányításával.

V. Gondozás

Rendszeres kontrollvizsgálat, a követési algoritmus szerinti diagnosztikai vizsgálatokkal.
A legtöbb gégedaganatos beteg korábbi életvitelére jellemző nikotin- és alkoholfogyasztásról való leszoktatás elősegítése, tartóssá tétele.
A beteg re-szocializációjának figyelemmel kísérése, szükség esetén célzott segítése.

1. Az ellátás megfelelősségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

2. A protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek; 2. Személyi feltételek; 3. Szakmai/képzési feltételek; 4. Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progressziv ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Kemoterápia

1. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E,Van Laer C, Awada A,Van denWeyngaert D, Nguyen H,Le Bouder C, Castelijns JA,Kaanders J,De Mulder P,Vermorken JB Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study.. Ann Oncol. 2004 Apr; 15(4):638-45.
2. Remenar, C. van Herpen, J. Germa Lluch, S. Stewart, T Gorlia, M. Degardin, J Bernier, Desaunois I and J.B. Vermorken et al A phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin plus 5-FU (TPF) versus neoadjuvant cisplatin plus 5-FU in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head & neck. Final analysis of EORTC trial 24971. J Clin Oncol ASCO 2006, Abstract 5516
3. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Schollen K, Bernier J for the EORTC Head and Neck Candcer Group:A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant Docetaxel (Taxotere®) plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil versus neoadjuvant Cisplatin plus 5-Fluorouracil in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2004: 22 Abstract 5508
4. Hitt R. Induction chemotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol. 2006 Sep;17 Suppl 10:x42-4.
5. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Marti JL, Lobo F, Pastor P, Valenti V, Belon J, Sanchez MA, Chaib C, Pallares C, Anton A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortes-Funes H. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):1015.
6. Posner MR et al. Tax 324: a phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Special scientific session: Docetaxel added to induction therapy in head and neck cancer. ASCO 2006.
7. Br J Cancer. 2003 Jan 13;88(1):11-7Posner MR,
8. Lefebvre JL. Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
9. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and NeckCancer. Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.

Radiokemoterápia I

1. Eric Winguist, Tom Oliver et al: Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head and Neck 29:38-46, 2007.
2. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931.
3. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.
5. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck. 2005 Oct;27(10):843-50.
7. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):69-76.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.

Radiokemoterápia II

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al.: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21(1): 92-98
2. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, Gascon P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5568-77.
3. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931.
4. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.
5. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck. 2005 Oct;27(10):843-50.
6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.
7. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al Eastern Cooperative Oncology GroupJ Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8646-54.Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.
8. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44.
9. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, Groult V, Bordessoule S, Janot F, De Forni M, Armand JP. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 1999 Oct; 81(3):457-62. Review.
10. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):69-76.
11. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1685-1690
12. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Taamma A, Boussen H, Wibault P, Eschwege F, Armand JP, Simon J, Cvitkovic E. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1324-30.
13. Forastiere AA, Metch B,Schuller DE,Ensley JF, et al.J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
14. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2091-2098
15. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

16. Garden AS, Harris J, Vokes EE et al: Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: A randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 2004; 22: 2856-2864
17. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2002 Mar 15; 20(6):1593-9
18. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, Madroszyk A, Ronchin P, Schneider M, Bleuze JP, Blay JY, Pivot X. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004 Sep;40(14):2071-6.
19. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, Hong WK, Kies MS. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5578-87. Epub 2005 Jul 11.
20. Hitt R. Induction chemotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol. 2006 Sep;17 Suppl 10:x42-4.
21. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Marti JL, Lobo F, Pastor P, Valenti V, Belon J, Sanchez MA, Chaib C, Pallares C, Anton A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortes-Funes H. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):1015.
22. Kálvin Beáta, Fekésházi Attila, Lengyel Zsolt és mtsi, Költség-hatékony onkológiai PET-vizsgálatok, Magyar Onkológia, 2002, 46/3, 203-223
23. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinsky B et al: Larynx preservation in piriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-899
24. Leon X, Hitt R,Constenla M, et alA retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep;17(6):418-24
25. Monnerat C, Faive S, Temam S, Bourhis J, Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. Ann Oncol 2002; 13: 995-1006.
26. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forasiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 3693-3704
27. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head andNeckCancer.Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
28. Posner MR, Lefebvre JL.Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. . Br J Cancer. 2003 Jan 13;88(1):11-7
29. Posner MR et al. Tax 324: a phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Special scientific session: Docetaxel added to induction therapy in head and neck cancer. ASCO 2006.
30. Remenar, C. van Herpen, J. Germa Lluch, S. Stewart, T Gorlia, M. Degardin, J Bernier, Desaunois I and J.B. Vermorken et al A phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin plus 5-FU (TPF) versus neoadjuvant cisplatin plus 5-FU in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head & neck. Final analysis of EORTC trial 24971. J Clin Oncol ASCO 2006, Abstract 5516
31. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E,Van Laer C, Awada A,Van denWeyngaert D, Nguyen H,Le Bouder C, Castelijns JA,Kaanders J,De Mulder P,Vermorken JB Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study.. Ann Oncol. 2004 Apr;15(4):638-45.
32. Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, Ginsberg L, Papadimitrakopoulou VM, Clayman G, Lee JJ, Ang KK, Lippman SM, Hong WK. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001 Apr 1;91(7):1316-23.
33. Sigal R, Vogl T, Casselman J et al: Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR) - results of a phase-III multicenter clinical trial. Eur. Radiol 12:1104-1113, 2002.
34. Trigo, Hitt R , Koralewski P et al. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study . J Clin Oncol, ASCO 2004:22:Abstract 5502.
35. van den Brekel MWM: Assessment of lymph node metastases in the neck. Akademisch Proefschrift, Utrecht, 1992.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

36. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Schollen K, Bernier J for the EORTC Head and Neck Candcer Group: :A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant Docetaxel (Taxotere®) plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil versus neoadjuvant Cisplatin plus 5-Fluorouracil in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2004: 22 Abstract 5508
37. Winguist E, Oliver T et al: Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head and Neck 29:38-46, 2007.

Metasztatikus és recidíváló tumorok kezelése

1. Forastiere AA, Metch B,Schuller DE,Ensley JF, et al.J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
2. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al Eastern Cooperative Oncology GroupJ Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8646-54.Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.
3. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, Hong WK, Kies MS. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5578-87. Epub 2005 Jul 11.
4. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, Gascon P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A.
5. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5568-77.
6. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51.
7. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, Madroszyk A, Ronchin P, Schneider M, Bleuze JP, Blay JY, Pivot X. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004 Sep;40(14):2071-6.
8. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, Groult V, Bordessoule S, Janot F, De Forni M, Armand JP. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 1999 Oct; 81(3):457-62. Review.
9. Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, Ginsberg L, Papadimitrakopoulou VM, Clayman G, Lee JJ, Ang KK, Lippman SM, Hong WK. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001 Apr 1;91(7):1316-23.
10. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2002 Mar 15; 20(6):1593-9
11. Leon X, Hitt R,Constenla M, et alA retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep;17(6):418-24
12. Trigo, Hitt R , Koralewski P et al. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study. J Clin Oncol, ASCO 2004:22:Abstract 5502.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006 (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a bőr rosszindulatú daganatainak ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Bőr és Nemikórtan, Pathológiai, Radiológiai Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A szakmai ajánlások leírása

1. Általános elvek

Az alábbiakban kidolgozott irányelvekhez való ragaszkodás önmagában nem biztosítja a sikeres kezelést minden helyzetben. A gyógyító onkológus saját felelősségére alkalmazza az irányelveket vagy indokolt esetben tér el azoktól, az individuális klinikai körülményeket mérlegelve.

A bőr nem melanoticus tumorait tárgyaljuk, melyek túlnyomó többsége basalsejtes és laphámsejtes rák.

A bőr rosszindulatú tumorai mind a szöveti differenciáltság, mind a kezelés szempontjából heterogén csoportot alkotnak. Ide tartoznak a felszíni hám, a bőrfüggelékek daganatai, a bőr lymphomai és lágyrész tumorai.

A basalioma igen gyakori bőrtumor, előfordulása a laphámrákhoz viszonyítva tízszeres. Kialakulását elősegítő tényező a kumulatív napfény-expozíció (Level A evidencia). Leggyakoribb kiindulási hely a fej és a nyak bőre. Szövetileg érvényesülnek a malignitás kritériumai, azonban a recidívakészségen túl az áttétképzés irodalmi ritkaság.

A bőr laphámrákja általában az idősebb korosztályt érinti. Ritkábban de novo, ép bőrből, gyakrabban solaris keratosisok, krónikus radiodermatitisek, égési hegek, lupus vulgaris, krónikus gyulladások és fekélyek talaján alakul ki, de a legfontosabb környezeti tényező a napsugár. Áttétet csak az esetek néhány százalékában képez. A keratosis solarist általában a laphámsejtes rák korai formájának tekintik. Bizonyos állapotok hajlamosítanak bőrrák keletkezésére: abinizmus, xeroderma pigmentosum, nevoid basal sejtes szindróma, szervátültetés (immunszupresszió).

A bőrfüggelék carcinomák viszonylag ritkák, szövettanilag heterogén csoportot alkotnak, osztályozásuk a szöveti differenciáció alapján történik. Kórlefolyásuk a szövettani differenciáltsággal korrelál.

A klinikai diagnózis felállítása az onkológiában jártas bőrgyógyász szakorvos, onkodermatológus feladata.

A recidíváló és a diagnosztikailag, valamint terápiásan nehézségeket okozó eseteket centrumokban javasolt ellátni.

1.1. Kiindulási hely

A laphámrák és a basalioma kiindulhat a testfelszín bármely részéről, leggyakrabban napfénynek kitett területekről, sokszor az arc és a fej-nyak területéről. A sebaceous carcinomák predilekciós helye a szemhéj, az apocrin tumoroké az axilla és az anogenitális régió.

1.2. A primer tumor terjedési iránya

A laphámrák lassan növő, többnyire kifekélyesedő tumor, amely a subcutan szövetek áttörése után destruálja a mélyebb struktúrákat. Ilyenkor megnő a regionális nyirokcsomókba adott áttétek kialakulásának veszélye.

A basalioma az arcon az embrionális záródási vonalaknak megfelelően hajlamos a mélybe terjedésre, a környező struktúrák destrukciójára.

1.3. A regionális metasztatizálás iránya

A napsugárzás által károsított bőrből kiinduló tumorok alacsony metasztatizálási potenciállal rendelkeznek, kivétel az ajak laphámrákja, ahol áttétek az esetek kb. 10%-ában alakulnak ki. Az áttétképződés elsősorban lymphogen. A basalioma (irodalmi kivételektől eltekintve) praktikusan nem ad áttétet. A neuroendocrin Merkel-sejtes carcinoma az esetek felében regionális nyirokcsomó áttétet ad, de haematogen úton is terjedhet. A bőrfüggelék carcinomák ennél kisebb százalékban szintén lymphogen úton metasztatizálnak.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4. Szövettani típus

1.4.1. Laphámrák

1.4.l.1. A bőr in situ carcinomája
A bőr felszínén bárhol előforduló intraepidermalis carcinoma (Bowen-kór). Szöveti jellemzői: szabályos rétegződés elvesztése, magpolymorphia és hyperchromasia, atípusos mitózisok, prominens nucleolusok, dyskeratocyták és bizarr magalakok megjelenése. A basalis membrán intakt. Szövetileg azonos képet mutat a glans penis Queyrat-féle erythroplasiája.

1.4.1.2. Invazív laphámrák (carcinoma planocellulare, carcinoma epidermoides) és variánsai
A bőr felszíni laphámjából kiinduló invazív növekedést mutató malignus daganat.
Broders a daganaton belüli differenciált (elszarusodó) sejtek arányát alapul véve dolgozta ki a differenciáltság („grade") rendszerét.

Hisztopatológiai differenciáltság
A bőr laphámrákjainak többsége jól vagy közepesen differenciált. A laphámrák differenciáltsága és prognózisa között az összefüggés nem teljesen lineáris, további paraméterek vizsgálata indokolt.

Grade I.	*Jól differenciált*. A sejtek több mint 75%-a differenciált
Grade II.	*Közepesen differenciált*. A sejtek több mint 50%-a differenciált
Grade III	*Rosszul differenciált*. A sejtek több mint 25%-a differenciált
Grade IV.	*Differenciálatlan.* A sejtek kevesebb, mint 25%-a differenciált. A histogenesis igazolására kiegészítő vizsgálatokra (immunhisztokémia) lehet szükség.

1.4.1.2.1. Adenoid (acantholyticus) laphámrák

Főleg az ajkon, bőr nyálkahártya határon fordul elő. A sejtek degenerációja miatt pseudoglandulák alakulnak ki, mirigyrákot utánozva.

1.4.1.2.2. Orsósejtes laphámcarcinoma

Differenciálatlan, orsósejtes komponens alkotja a tumorszövet túlnyomó részét, a laphám jelleg teljesen hiányozhat is (a diagnózishoz immunhisztokémia és/vagy ELMI lehet szükséges). Agresszíven nő, prognózisa, illetve kezelésre való reagálása a konvencionális laphámrákokénál rosszabb. Differenciáldiagnózis: melanoma malignum, sarcoma, fasciitis nodularis.

1.4.1.2.3. Verrucosus carcinoma

Alacsony malignitású, exophyticus, típusosan csak a felszínen penetrál a kötőszövetbe. Igen jól differenciált sejtekből álló papillaris szövetszaporulat. Lassan nő, metastasist gyakorlatilag nem ad. Kialakulhat de novo vagy condyloma talaján. Ennek a típusnak a kialakulásában egyértelmű a HPV szerepe. Differenciáldiagnózis: papilloma. Felszínes kimetszésből nem diagnosztizálható.

1.4.1.2.4. Lymphoepithelioma-szerű carcinoma

Ritka variáns, a nasopharyngealis carcinomával egyező megjelenéssel. El kell különíteni cutan lymphomától, ez gyakran csak immunhisztokémiai reakciók alkalmazásával lehetséges.

1.4.2. Basalsejtes carcinoma (basalioma)
Leggyakrabban az arc bőréről, illetve az ott elhelyezkedő szőrtüszőkből indulhat ki, tenyéren-talpon soha nem fordul elő. Szövetileg jellemző a hyperchrom, ovális magvú basalis sejtek burjánzása, a széli részeken a magok jellegzetes palisadszerű elrendeződésével. Klinikai szempontból fontos a superficiális multicentricus és a sclerotisalo forma ismerete. Ezeknél a kimetszési síkok épsége a növekedésmód sajátosságaiból adódóan nehezen megítélhető, emiatt a recidívakészség is nagyobb.

Klinikai altípusok		Szövettani altípusok
Noduláris	Klasszikus megjelenésű forma jellemzői a sima felszín, gyöngyházszínű szegély, a széli teleangiektáziák és az exophytikusan növekvő jelleg.	A dermiszbe terjedő egy vagy több sejtfészek, a tumorsejtek bazálsejtekre jellemző morfológiával bírnak, a periférián paliszád (kerítésléc-szerű) eloszlásban.
Szuperficiális	Lapos, eryhtemás, finoman hámló, esetenként pörkkel fedett felszínű, éles szélű plakk, széli terjedést mutatva. Gyakran naptól takart bőrfelszínen jelentkezik, akár primeren multiplex formában.	A tumorsejtek fészkei felszínesek, a hámhoz közeliek, a paliszád állású sejtek felismerhetőek. A tumorsejt fészkek elkülönülnek, normál szövetek ékelődhetnek közéjük.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Klinikai altípusok		Szövettani altípusok
Infiltratív	Klinikailag nehezen megítélhető tumorhatár észlelhető, bőrből jellemzően nem kifejezetten előemelkedő jelleggel.	Trabekuláris jellegű eloszlás kicsi, elmosott szélű, hámra, irhára ill. subcutisba terjedő tumorsejt fészkekkel, a paliszád jelleg nem ismerhető fel. Mikronoduláris forma esetén nagyszámú kevés sejtből áll a sejtfészek, jól felismerhető csoportokkal, esetlegesen a paliszád jelleg felismerhető.
Morpheiform	Jellegzetes klinikai megjelenés a tömött tapintatú, porcelánfehér színű, elmosott szegélyű, hegre emlékeztető jellegű plakk, ép, atrophiás hámmal fedve.	A tumorsejtek vékony, akár csak egy sejtsor vastag fészket alkotnak közöttük igen vaskos kötőszövetes rétegekkel, paliszád jelleg nem ismerhető fel. A tumorsejtek mélyen a dermiszbe, ill. akár a subcutisba hatolnak.

1. táblázat A basalioma típusai klinikai és szövettani megjelenés alapján Dandurand és társai által klasszifikálva

1.4.2.1. Metatípusos carcinoma
Az atípusos basalis hámsejtek mellett laphám irányú differenciáció is megjelenik. Lokálisan agresszívebb, a metastasis képződés valószínűsége nagyobb.

1.4.3. Bőrfüggelék carcinomák
A bőrfüggelék tumorok osztályozása a szöveti differenciáción alapul. A négy nagy csoport a következő: eccrin, apocrin, sebaceous és trichilemmalis.

1.4.3.1. Eccrin tumorok
A benignus eccrin tumorok igen ritka malignus variánsai - chondroid syringoma-szerű carcinoma, nodularis hidradenoma-szerű carcinoma, eccrin spiradenoma-szerű carcinoma - szövetileg a jóindulatú variánssal szinte teljesen egyezők, a fokális infiltratív növekedés és az osztódási aktivitás kivételével.

1.4.3.1.1. Porocarcinoma

A leggyakoribb malignus eccrin tumor, kialakulhat de novo vagy poroma talaján. Típusos előfordulási helye a fej-nyak régió és a végtagok.

1.4.3.1.2. Eccrin adenocarcinoma

Klasszikusan cribriform mintázatot adó, közepesen vagy rosszul differenciált adenocarcinoma, magas metastatisálási potenciállal. Minden esetben kizárandó más, parenchymás szervből kiinduló adenocarcinoma cutan metasztázisának lehetősége!

1.4.3.1.3. Mucinosus eccrin carcinoma

Ritka. Nagytömegű nyákban relatíve kevés sejt, az atípia és az osztódások száma általában alacsony.

1.4.3.1.4. Adenoid cysticus eccrin carcinoma

A bőrben alacsony malignitású tumor, jellegzetes csipkeszerű növekedéssel.

1.4.3.2. Apocrin tumorok
1.4.3.2.1. Apocrin adenocarcinoma

Ritka függelék tumor, elsősorban axillaris kiindulással. Széles eosinophil cytoplasmájú, apocrin sejtekből felépülő tumor, alacsony metasztatizáló hajlammal, általában jó prognózissal.

1.4.3.2.1. Extramammaris Paget-kór

Ritkán az anogenitális régióban vagy az axillában az emlő Paget-kórjával identikus elváltozás alakul ki. Néha kimutatható mélyebben elhelyezkedő carcinoma, néha az epidermis érintettsége az egyetlen manifesztáció.

1.4.3.1. Sebaceous és trichilemmalis tumorok
1.4.3.1.1. Pilomatrix carcinoma

A benignus pilomatrixoma alacsony malignitású rosszindulatú variánsa.

1.4.3.1.2. Sebaceous carcinoma

Típusos helye a szemhéj, Meibom-mirigy eredettel, de a bőr más régióiból is kiindulhat. Viszonylag gyakran ad regionális nyirokcsomó áttétet, azonban a halálhoz vezető zsigeri áttét ritka. A Torre-syndroma képében jelentkező, zsigeri

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

carcinomák mellett kialakuló multiplex sebaceous carcinoma nem metasztatizál. Differenciáldiagnózis: sebaceous epithelioma és adenoma.

1.4.4. Merkel-sejtes (trabecularis) carcinoma
A bőrben fellelhető specializált, neuroendocrin sejtekből kiinduló daganat. Szövetileg az epidermissel általában össze nem függő, differenciálatlan sejtek kötegei, vonulatai láthatók. A megjelenés lymphomára emlékeztet, azonban az immunhisztokémiai neuroendocrin marker pozitivitás segít a diagnózis felállításában. Magas malignitású, metasztatizáló daganat.

1.4.5. Cutan lágyrész daganatok
A részleteket illetően utalunk a Lágyrész tumorok fejezetre, azzal a megjegyzéssel, hogy néhány típus (pld. Kaposi-sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans stb.) speciálisan bőrre lokalizáltan alakul ki.

1.4.5.1. Kaposi-sarcoma
Leggyakrabban a bőrt érinti, de nem ritka a tünetek megjelenése a szájüregben, majd kiterjedhet a nyirokcsomóba, a gastrointestinális traktusba, illetve a tüdőbe is.

1994 óta ismert a humán herpesvírus-8 etiológiai szerepe.

A klasszikus kórkép idősebb férfiak alsóvégtagján jelentkezik livid foltok, majd előemelkedő érbő tumorok formájában. A progresszió lassú.

Az endémiás afrikai forma és a HIV fertőzötteken előforduló epidémiás variáns jóval agresszívebb lefolyású.

Az epidémiás Kaposi-sarcoma HIV fertőzötteken test szerte, a nyálkahártyákon, illetve viscerálisan fordul elő, és a leggyakoribb malignus tumor AIDS betegségben. Szövettani képére orsó alakú tumorsejtek, kapillárisburjánzás, vérzések és haemosiderin-rögök jellemzőek.

1.4.5.2. Dermatofibrosarcoma protuberans
Tömött, kiemelkedő, bőrszínű vagy halványbarna, időnként livid csomókat tartalmazó, az irha mélyebb rétegeire terjedő, lassan növekvő lokálisan agresszív daganat. Recidívára hajlamos. Terápiájában elsődleges a sebészi kimetszés, kiújulás esetén műtét és sugárterápia javasolt.

Fibroblast- és histiocyta-kötegekből áll, a bőralját infiltrálva.

1.4.5.3. Atypusos fibroxanthoma
Mind a klinika, mind a szövettani diagnózis felállítása nehéz. Áttétet nagyon ritkán képez. Kötegekben elhelyezkedő fibroblasztszerű orsósejtekből és histiocytákhoz hasonló tumorsejtekből áll.

1.4.5.4. Malignus fibrosus histiocytoma
Emlékeztethet dermatofibrosarcoma protuberansra, de jóval gyorsabban növekszik. Idősebb korban lép fel, lokális recidívára és áttét képzésére hajlamos.

1.5. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők

1.5.1. A daganat makroszkópos kiterjedése, a helyi és távoli metasztázisosk léte és mérete, kiindulási helye: TNM klasszifikáció

A TNM-besorolás a szemhéj, a vulva és a penis tumoraira nem érvényes.

Primer tumor (T)

TX	Primer tumor nem ítélhető meg
T0	Primer tumor nem mutatható ki
Tis	Carcinoma in situ
T1	A tumor legnagyobb átmérője 2 cm
T2	A tumor 2 cm-nél nagyobb, de 5 cm vagy ennél kisebb legnagyobb átmérőjében
T3	A tumor legnagyobb átmérője meghaladja az 5 cm-t
T4	A tumor a bőrön túlterjedve infiltrálja a környező struktúrákat (porc, vázizomzat, csont)

Regionális nyirokcsomók (N)

Nx	Regionális nyirokcsomóáttét nem ítélhető meg
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	Regionális nyirokcsomóáttét

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Távoli áttét (M)

MX	Távoli áttét nem ítélhető meg
M0	Nincs kimutatható távoli áttét
M1	Kimutatható távoli áttét

pTN patológiai klasszifikáció
A pT, pN és pM kategóriák megegyeznek a klinikai T,N és M kategóriákkal
Megjegyzés: multiplex tumor esetén a betegség a legmagasabb T kategória alapján sorolható be, és az egymástól elhatárolódó tumorok számát zárójelben meg kell adni.

Stádium-besorolás

Stádium 0	Tis	N0		M0
Stádium I	T1	N0	M0	
Stádium II	T2	N0	M0	
	T3	N0	M0	
Stádium III	T4	N0	M0	
	bármely T	N1		M0
Stádium IV	bármely T	bármely N		M1

1.5.2. Szövettani malignitási fok
Lásd az 1.4 fejezetben a daganat differenciáltságára utaló szöveti jellegzetességeket.

II. Diagnosztikai teendők

2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során

2.1.1. Anamnézis
A szokásos adatokon kívül az alábbiak rögzítése kívánatos:
- családi előfordulás
- napfény expozíció
- arzéntartalmú gyógyszerek szedése
- korábbi irradiáció,
- keratózisok, idült bőrbetegségek, fekélyek, krónikus sipolyok
- belszervi betegségek
-

2.1.2. Fizikális vizsgálat
- Megtekintés (pontos lokalizáció és tumor méret, környezethez való viszony), teljes bőr és regionális nyirokcsomók vizsgálata.
- Tapintás (a primer tumor konzisztenciája, fixáltsága, regionális nyirokcsomók).
- Dokumentáció (fotó, rajz).

2.1.3. Próbakimetszés
Nagyméretű daganatból, ha a klinikai diagnózis bizonytalan, kis tumoroknál terápia előtt, ha in toto eltávolítást nem terveznek.

2.1.4. Képalkotó diagnosztikai eljárások.
Röntgenfelvétel (a környező csontok infiltrációja). CT és MRI vizsgálat, ha a fizikális és röntgen vizsgálatokkal a daganatos progresszió megítélése bizonytalan, idegek mentén agyalap felé terjedés. A regionális nyirokcsomók UH vizsgálata, ha gyanú van áttétre.

2.1.5. Aspiratios cytológia
Regionális nyirokcsomó áttétek igazolására. Ha ismételten negatív eredményt kapunk biopszia.

2.1.6. Staging vizsgálatok
Általában mellkas röntgen vizsgálat elegendő. Amennyiben csontra való terjedés gyanítható csontscintigraphia, csontröntgen, CT. Egyéb diagnosztikus vizsgálat minden esetben a klinikai gyanúnak megfelelően.

2.1.7. Patológiai vizsgálatok
Arra kell törekedni, hogy a tumor in toto sebészi eltávolítás után kerüljön hisztológiai vizsgálatra. Ha ez a daganat mérete miatt nehézkesen valósítható meg - különösen ha a klinikai diagnózis bizonytalan, illetve ha megsemmisítése tervezett

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

cryotherápiával, laseres úton, diatermiával vagy irradiatioval - próbaexcísio végzendő. Műtét alatti szövettani fagyasztásos szövettani vizsgálat („Mohs surgery"), ha a primer tumor határai klinikailag nehezen ítélhetők meg indokolt. Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása, patológiai klasszifikáció.

2.1.8. Laboratóriumi vizsgálatok
Vérkép és májfunkció, általában egyéb speciális vizsgálat nem szükséges.

2.2. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során

2.2.1. Fizikális vizsgálat
Basaliomanál: teljes bőrfelszín vizsgálata

- Általában az első két évben félévente,
- Második évtől évente,
- Nagy kockázatú betegeknél (gyakori multiplex elváltozások) háromhavonta,
- Betegoktatás: tartózkodásnapozástól, önvizsgálat, vényvédő használata arcon, karon csökkeneti a daganat kialakulásának kockázatát (Level A evidencia).

Laphámráknál: teljes bőrfelszín és a regionális nyirokcsomók vizsgálata

- Általában az első évben háromhavonta,
- Második-ötödik évben hathavonta,
- Ötödik évtől évente egyszer,
- Nagykockázatú betegeknél 3-6 havonta,
- Betegoktatás: tartózkodásnapozástól, önvizsgálat, vényvédő használata arcon, karon csökkenti a carcinoma kialakulásának kockázatát (Level A evidencia).

Bőrfüggelék tumoroknál a laphámcarcinoma irányelvei követendők.

2.2.2. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok
Kiterjedt lokális invázió esetén az alábbi vizsgálatok ajánlottak:

Rtg. felvétel: csontba terjedés gyanúja

CT és/vagy MR: csont és lágyrész infiltráció, agyra és gerincre terjedés gyanújakor

Fej-nyak területén levő daganatoknál perineurális terjedés gyanújakor MR vizsgálat

Lymphogen terjedés kizárása vagy megerősítése: nyirokcsomók UH vizsgálata

Hematogén áttét vizsgálata: mellkas rtg, szükség szerint CT is

Csontáttét vizsgálata: izotópos vizsgálat, pozitivitás esetén célzott rtg. felvétel, szükség esetén CT/MR

Hasi szóródás gyanújakor: UH, és szükség szerint CT/MR

Ha a daganatos progresszió megítélése bizonytalan más képalkotó eljárásokkal vagy ellentmondásosak, akkor PET ill. PET/CT vizsgálat is mérlegelendő (Level B-C evidencia).

III. Gyógykezelés

3. A kezelés általános elvei
A primer kezelés célja a gyógyulás, a funkciók maximális kímélése és a jó kozmetikai eredmény. Leggyakrabban a műtét a legeredményesebb és megfelelő kezelés. A funkció megőrzése és a beteg preferenciája miatt besugárzás is lehet az első választás. Szuperficiális basaliomát vagy Bowen kórt photodinámiás terápiával és cryoterápiával is kezelhetünk, ha a műtét vagy besugárzás kontraindikált, de a recidíva kockázata jelentős (Level B-C evidencia).

Fotodinámiás terápia ma már szintén elérhető alternatíva a sebészi eltávolítás számára szuperficiális basaliomák esetében. Fotoszenzitizáló ágens szövetekbe juttatása után 630 nanométer hullámhosszúságú besugárzás alkalmazandó, pigmentált basaliomák kivételével.

3.1. Sebészeti beavatkozások ajánlott típusai

3.1.1. A primer tumor műtéte
A kisméretű (≤ 2 cm) basaliomát 4 mm-es, nagyméretűt (> 2 cm) 10 mm-es biztonsági zónával kell eltávolítani. Ha ez nem lehetséges, irradiatio jön szóba. A laphámrákot egészben 6-10 mm széles biztonsági sávval kell eltávolítani. A perifériás gyulladást kimetszés szempontjából daganatnak kell tekinteni. A nagy kockázatú daganatoknál (arc, szemhéj, szemöldök,

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

periorbitális és periauricalis terjedés, genitáliák, kéz, láb, gyorsan növekvő elváltozás, recidiváló daganat) fagyasztásos szövettani vizsgálat szükséges („Mohs surgery"), recidíváló esetekben, illetve, ha onko-dermatológus a sebésszel konzultálva azt szükségesnek látja. Biztonsági zóna nélkül eltávolított tumornál reoperáció szükséges. Bőrfüggelék-carcinomák teljes sebészi eltávolítására kell törekedni. Superficiális parotidectomia szükséges, ha a daganat eléri a mirigy fasciáját (Level B-C evidencia).

3.1.2. Nyirokrégió-műtétek

Biztosan negatív nyirokcsomók esetén prophylacticus blockdissectio nem ajánlott. Ha csak egy nyirokcsomó régióban valószínűsíthető metasztázis, blockdissectio végzendő. Több nyirokrégió érintettségénél műtét általában nem ajánlott (Level C evidencia). Merkel sejtes carcinómánál őrszemnyirokcsomó biopszia végezhető.

3.2. Sugárterápia

A bőrtumorok az esetek többségében egyformán hatásosan kezelhetők műtéttel vagy besugárzással. A gyógyulás aránya 90-95% (Level B-C evidencia).

3.2.1. A sugárterápia indikációi

- Nagy területet érintő felületes elváltozások, ahol műtéttel a kozmetikai eredmény rosszabb
- Multiplex superficialis daganatok
- A beteg negálja vagy állapota nem megfelelő a műtéthez vagy antikoaguláns kezelés alatt áll
- A műtét a funkció elvesztésével vagy csonkolással járna (bénulás, szemhéj kifordulás, nasectomia, fül amputáció, szem enucleatio).
- Műtét utáni recidíva, nem teljes sebészi kimetszés, a tumor perineurális terjedése, nyirokcsomóáttét

3.2.2. Céltérfogatok

A tumor vagy tumorágy megfelelő, 5-20 mm-es, biztonsági zónával. Mélyre terjedő tumoroknál vagy perineuralis terjedés gyanújakor (fej-nyak daganatok) a céltérfogat meghatározásához CT/MR ajánlott (koponyaalapra terjedés), és az első nyirokcsomólépcsőt is a céltérfogatba foglaljuk. A céltérfogatba nem eső részeket takarjuk (irreguláris mező formálása). Legfontosabb kritikus szervek-képletek: ép bőr, porcos részek, szem, belső hallójárat.

3.2.3. Az optimális sugárterápia technikai feltételei

Superficiális (kb. 5 mm-es vastagságig) elváltozások megfelelően szűrt 60-180 kV-os röntgensugárral jól kezelhetők. Nagy kiterjedésű (>2 cm) és vastagabb tumorok kezelésére elektron (6-15 MeV), a vázizomzatot vagy a csontot beszűrő daganatok kezelésére a foton besugárzás ajánlott, 3D-s konformális technikával (Level B-C evidencia).

3.2.4. Dozirozás

Konvencionális frakcionálással (1,8-2 Gy naponta) az alapdózis 50-60 Gy. A kiegészítő (boost) dózis 10-20 Gy lehet.

3.2.5. Sugárkezelés szövettani típus szerint

Általános szempontok: felszínes elváltozást orthovoltos röntgennel vagy elektronsugárral kezelünk. Elektronsugárzáskor a dózist 10%-kal emelni kell, vagy bólust használunk. Izomzatot-csontot beszűrő daganatnál foton terápia ajánlott. A frakciónkénti dózis változhat, de a jó kozmetikai eredmény fontos szempont (Level B-C evidencia).

3.2.5.1. Basalioma

- A tumor átmérője ≤2 cm: biztonsági zóna 5-10 mm, összdózis 45-50 Gy, 2,5-3 Gy/frakció.
- A tumor átmérője >2 cm: biztonsági zóna 15-20 mm, összdózis 60 Gy, 2 Gy/frakció.

3.2.5.2. Laphámrák

- A tumor átmérője <2 cm: biztonsági zóna 5-10 mm, 45-50 Gy (2-3 Gy/frakció).
- A tumor átmérője ≥2 cm: biztonsági zóna 15-20 mm, összdózis 60-66 Gy (2 Gy/ frakció) vagy 50-60 Gy (2,5 Gy/ frakció).
- Perineuralis terjedéskor szinkron kemoterápia is mérlegelendő (Level B evidencia).
- Műtét utáni adjuváns RT: összdózis 45-50 Gy (2,5-3 Gy/frakció).

3.2.5.2.1. Merkel sejtes carcinoma

- Általános megjegyzés: besugárzás teljes kimetszés után is csökkenti a lokális-regionális kiújulás kockázatát (Level B evidencia).
- A tumorágyat sugarazzuk: 25x2 Gy
- Az első nyirokláncot sugarazzuk, ha nem történik SLNB, vagy ha pozitív: 25x2Gy.
- Radiokemoterápia nagykockázatú (nyirokcsomó áttét, nem teljes sebészi eltávolítás, recidíva) elváltozásnál: 25x2 Gy lokálisan és regionálisan, és szinkron carboplatin/etoposide, 80 mg/m^2 a hét első három napján az 1., 4., 7., és a 10. héten (Level B evidencia).

3.2.5.3. Kaposi sarcoma

- Besugárzásra általában megkisebbedik a tumor, objektív válasz 90% felett van (Level B evidencia).
- Standard dózis 15x 2 Gy.
- A szemhéjon, genitáliákon levő elváltozásra csökkentett dózis: 10x2 Gy.
- Nodularis elváltozás: 3-5x4 Gy.
- HIV-pozitiv betegeken a sugárreakció erősebb (Level B-C evidencia).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.5.4. Metasztázisok a bőrben
- Egyszerű mező elrendezés, rövid kezelési idő
- Az elváltozás nagyságának és mélységének megfelelő sugárminőség és energia
- Maximális összdózis 10x30 Gy (Level B-C evidencia).

3.3. Kemoterápia
- Lokális kemoterápia: superficialis típusú basalioma vagy in situ laphámrák, ha műtét és besugárzás kontraindikált (5-fluorouracil gél naponta kétszer 2 héten át, imiquimod kenőcs hetente ötször hat héten át). **Level A evidencia, 1A megállapodás.**
- Inoperábilis és/vagy áttétes laphámrák: kemo- és kemo-rádióterápiával a teljes válasz aránya 31-33%. Leghatásosabb a cisplatint tartalmazó kombináció (cisplatin/doxorubicin, vagy cisplatin/5-fluorouracil), evidencia: level B.
- Merkel sejtes carcinoma: lokálisan előrehaladott és recidiváló esetekben kemoradiációra az objektív válasz 75-60% (Level B evidencia). Kétféle gyógyszeres kombináció ajánlott:

cyclophosphamid/doxorubicin (vagy epirubicin)/vincristin +/- prednisolon;
etoposid (cisplatin (vagy carboplatin)
- Mycosis fungoides és B-sejtes lymphoma: kemoterápiás kezelését a Non-Hodgkin lymphomákkal foglalkozó eljárásrend tárgyalja

3.3.1. Gyógyszeres kombinációk: laphám-és bőrfüggelék carcinomák

ADOC

Cyclophosphamide	700 mg/m^2	első nap
Doxorubicin	40 mg/m^2	első nap
Cisplatin	50 mg/m^2	első nap
Vincristin	1,4 mg/m^2	első nap

Négyhetente ismételve.

Cisplatin	50 mg/m^2	első nap
Doxorubicin	30 mg/m^2	első nap
Fluorouracil	500 mg/m^2	első és második nap

Három-négyhetente ismételve.

Doxorubicin/Epirubicin	50 mg/m^2; 60 mg/m^2	első nap
Cisplatin	50 mg/m^2	első nap

Négyhetente ismételve

3.3.2. Gyógyszeres kombinációk: Merkel sejtes carcinoma

Epirubicin	60 mg/m^2	első nap
Cisplatin	50 mg/m^2	első nap

Három-négyhetente ismételve.

ADOC

Doxorubicin	40 mg/m^2	első nap
Cyclophosphamid	700 mg/m^2	első nap
Vincristin	1,4 mg/m^2	első nap
Cisplatin	50 mg/m^2	elsö nap

négyhetente ismételve.

3.3.3. Gyógyszeres kombinációk: Kaposi sarcoma

Cisplatin	75 mg/m^2	első nap
Epirubicin	75 mg/m^2	első nap

Doxorubicin	75 mg/m^2	első nap

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A terápiát addig folytatjuk, amíg stagnálást, vagy remissziót nem észlelünk, de a hatás elbírásához két-háromciklusnyi időt kell várni. Kedvező esetben általában 6 sorozat kemoterápia ajánlott.

3.4. Primer kezelés

3.4.1. Basalioma

Superficialis, ≤ 20 mm	Műtét vagy irradiáció, ha kontraindikált: 5-fluorouracil gél, imiquimod kenőcs, cryoterápia
T1-3 (> 20 mm)	Sebészi eltávolítás, vagy irradiatio
T4	Műtét és posztoperatív irradiatio és/vagy kemoterápia inoperábilis esetben

3.4.2. Laphámrák

pTis	Sebészi eltávolítás biztonsági zónával
T1-3	Sebészi eltávolítás biztonsági zónával, Adjuváns irradiáció: pozitív sebészi szél, perineuralis terjedés
T4 operábilis	Műtét és besugárzás, Pozitív sebészi szél: radiokemoterápia
T4 inoperábilis	Radiokemoterápia (ha kontraindikált besugárzás)

3.4.3. Bőrfüggelékek malignus tumorai

A kezelés elvei megegyeznek a laphámrákok kezelésével.

3.5. A recidíva kezelése

3.5.1. Primer tumor helyén kialakult recidíva

- Operabilis esetben műtéti eltávolítás, posztoperatív besugárzással (Evidencia B-C).
- Inoperabilis esetben besugárzás (Evidencia B-C).

3.5.2. Regionalis nyirokcsomóáttét

Block-dissectio az első választás. Posztoperatív irradiatio: 3 vagy több nyirokcsomóban áttét, az áttét > 3 cm, a daganat extracapsularisan is terjed. Nyirokcsomó pozitív betegeknél kemoterápia. Klinikailag detektálható (UH/CT/MR) perineuralis terjedéskor az első nyirokcsomólépcsőt akkor is kezeljük besugárzással, ha klinikailag negatív (Evidencia B-C).

3.5.3. Távoli áttét

Ha a beteg kora, általános állapota és a lokalizáció lehetővé teszi, szoliter áttét sebészi eltávolítása is megkísérelhető. A palliatív sugárkezelés dózisa általában 10x3 Gy (Evidencia B-C). Kemoterápia a beteg állapota és a várható élettartam szerint.

3.6. Evidenciák szintje

A: Randomizált vizsgálatok vagy azok metaanalíziséből nyert bizonyítékok

B: Prospektív, de nem randomizált és retrospektív tanulmányok eredményéből nyert bizonyítékok

C: Szakmai grémiumok, szakértő bizottságok véleménye-állásfoglalása

3.6.1. Szakértők megállapodásának osztályozása (konszenzus kategóriák)

1: Egyöntetű megállapodás, A típusú evidenciára alapozott
2: Egyöntetű megállapodás, B és C típusú evidenciára alapozott
3: Nézeteltérés van a javasolt eljárásról

A szövegben csak az 1A kategóriájú megállapodást jeleztük, az összes többi 2B-C kategória.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Lásd.: 2.2. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. Évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

2. A protokoll bevezetésének feltételei

2.1. Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progressziv ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Az onkoterápia irányelvei Szerk. Kásler Miklós, B + V Lap- és Könyvkiadó Kft., 2001
2. Sugárterápia Szerk. Németh György, Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001
3. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1987, 123: 340-344.
4. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primady cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992, 27: 241-248.
5. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL et al. Guidelines of care for cuteneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993, 28: 628-31.
6. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992, 27: 241-248.
7. Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinima of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer 1998, 76: 100-106.
8. Kirova YM, Belembaogo E, Frikha H et al. Radiotherapy int he management of epidemic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 643 cases. Radiother Oncol 1998, 46: 19-22.
9. Tai PT, Yu E, Winquist E et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 2000, 18: 2493-99.
10. Geisse JK, Rich P, Pandya A et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double blind, randomized, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 2002, 47: 390-8.
11. Poulsen M, Rischin D, Walpole E. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study—TROG 96:07. J Clin Oncol 2003, 21: 4371-76.
12. Lukas Vander-Spek LA, Pond GR, Wells W et al. Radiation therapy for Bowen's disease of the skin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 63: 505-510.
13. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, et al. Mortality risk fom squamous cell skin cancer. J Clin Oncol 2005, 23: 759-765.
14. Fujisawa Y, Umebayashi Y, Ichikawa E et al. Chemoradiation using low-dose cisplatin and 5-fluorourouracil in locally advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Am Acad Dermatol 2006, 55 (Suppl. 1): 81-85.
15. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Eur J Cancer 2006, 42: 1014-30.
16. Lewis KG, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Markel cell carcinoma. Arch Dermatol 2006, 142: 693-700.
17. Van der Pols JC, Williams GM, Neale RE et al. Long-term increase in sunscreen use in an Australian community after a skin cancer prevention trial. Prev Med 2006, 42: 171-76.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers (2007)
19. Coebergh JW, Neumann HA, Vrints LW, van der Heijden L, Meijer WJ, Verhagen-Teulings MT.: Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. Br. J. Dermatol. (1991) 125, 353-9.
20. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 2006;16(4):394-401.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006 (V.18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a colorectalis daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Gasztroenterológiai, Nukleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti, Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

1.2. Rövidítések, definíciók

1.2.1. Rövidítések

CRC	colorectalis carcinoma
CC	colon carcinoma
RC	rectum carcinoma
STC	subtotalis colectomia
APRE	abdomino-perinealis rectum exstirpatio
RA	elülső rectum resectio
TME	totalis mesorectalis excisio
TEM	transanalis endoscopos mikrosebészet
RLA	regionalis lymphadenectomia
LCRS	laparoscopic colorectal surgery
UC	ulcerativ colitis
IBD	„inflammatory bowel disease”, azaz gyulladásos bélbetegség
G	grade
T:	tumor, N: nodus, azaz regionális nyirokcsomó, M: távoli metasztázis
CT	computer tomographia
UH	ultrahang
CEA	carcinoembrionalis antigén - tumormarker
MR	mágneses rezonancia
RT	radio-therápia
ChT	chemotherápia
RFTA	radio frekvenciás tumor ablatio
TME	total mesorectal exstirpatio

1.2.2. Definíció

Daganat a vastag- és végbél bármely szakaszán kialakulhat, de előfordulási valószínűsége az egyes szakaszokon nem egyforma. A lokalizáció megoszlása:

Coecum	2,5-4,5%
Colon ascendens	2,05-4,0%
Flexura hepatica	1,5-3,0%
Colon transversum	3,0-4,5%
Flexura lienalis	1,5-3,0%
Colon descendens	6,0-8,0%
Colon sigmoideum	18,0-25,0
Rectum	48,0-58,0
Anus	1,5-2,0

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.2.3. Epidemiológia

Az iparosodott, „fejlett" országokban évek óta a második-harmadik daganatos halálok. A civilizációs fejlettség és CRC incidencia párhuzamossága nem mindenütt érvényesül. Magyarországon jó néhány iparilag fejlettebb országénál magasabb az előfordulás.

Magyarországon a XXI. század elején kb. 33 000 rákhalálozáson belül a vastag- és végbélrák a második leggyakoribb daganatos halálok, évi 4800-os esetszámmal. A nők körében az emlőrák mögött a második leggyakoribb daganatos haláloki tényező. A férfiak között második a gyakorisági sorrendben. Előfordulása emelkedő, 1975-ben 3025 beteg halt meg Magyarországon colorectalis rákban, 1990-ben már 4236. A megbetegedés gyakorisága 40. életév felett rohamosan növekszik, a 60. életévig 5 évenként kétszereződik. Sajnálatos módon, egyre gyakrabban találkozunk a 40 évnél fiatalabb korosztályokban is e daganattípussal.

Amint az a daganatokat sok esetben megelőző rákelőző állapotokra, úgy a már manifeszt rosszindulatú formákra és azok áttéteire is, a lassú progreszszió és a relatív hosszú ideig tartó tünetmentesség a jellemző. Éppen ezért, a betegség sikeres gyógyításának előfeltétele a korai felismerés, a rákmegelőző állapotok kezelése, a veszélyeztetett lakosság szűrése.

1.3. Betegség állapot leírása

1.3.1. Hajlamosító tényezők

Valamely ép vastagbél nyálkahártya sejt daganatos transzformációját egy specifikus génben környezeti carcinogének hatására kialakult, vagy örökletesen meglévő génmutáció, illetve epigenetikus elváltozások, vagyis egyes gének promoter régiójának hypermetilációja indítja meg.

Először szövettani megfigyelések bizonyították, hogy a vastagbél carcinomák fokozatosan súlyosbodó adenomatosus dysplasia stádiumán keresztül alakulnak ki (Muto et al, 1975; Stryker et al, 1987). Ebbe a csoportba tartozik a vastagbélrákok legalább 70%-a, beleértve a colitis ulcerosa talaján kialakuló és más „de novo" rákokat is (Mueller et al., 2002). Az adenoma stádiumot hyperproliferativ nyálkahártya elváltozás előzi meg, amelyet környezeti faktorok (gyulladás, a táplálékkal bejutó irritativ és rákkeltő anyagok), veleszületett génkárosodások vagy az életkorral összefüggő promoter metilációs folyamatok indítanak meg.

- adenoma,
- polyposis, („Familial adenomatous polyposis - FAP),
- gyulladásos bélbetegségek (UC), (diverticulosis nem bizonyított), M Crohn
- emlőrák, méh- és petefészekrák után előfordulási esélye fokozott
- a családi halmozódás bizonyított („hereditary nonpolyposis colorectal cancer" - HNPCC)
- a vastagbélrák miatt műtéten átesett egyének esélye második daganat megjelenésére háromszoros

1.3.2. Kockázati tényezők

- rostszegény-,
- fehérjében dús-,
- finomított szénhidrátokat tartalmazó étrend,
- a táplálék magasabb zsírtartalma a fizikai aktivitás, sport hiánya megháromszorozza a vastagbélrák esélyét (a végbélrákra vonatkozóan ilyen összefüggést nem találtak),
- alkoholisták, dohányosok körében magasabb a gyakoriság .

1.3.3. Genetikai háttér

A bizonyítékok szintje: A

A vastagbélrákok genetikailag, továbbá a várható kórlefolyás és a terápiás vonatkozások szerint is két nagy csoportra oszthatók: (a) microsatellita stabil (MSS) rákok és (b) kifejezetten microsatellita instabil (MSI-H) rákok. Meg szoktak még különböztetni alacsonyfokú microsatellita instabil (MSI-L) vastagbélrákokat is, ezek kórlefolyása az MSS rákokéhoz nagyon hasonló, ezért ezt a csoportot külön nem említjük.

Általánosan elfogadott, hogy az *APC* gén mutációja colorectalis carcinogenesist kiváltó folyamatok egyik legkorábbi eseménye (Powell et al, 1992) és az összes „polyp - cancer" szekvencia talaján környezeti carcinogének hatására kialakult sporadikus vastagbélrák 75-80%-ában kimutatható. *A K-ras* oncogén mutációja 40-50%-os gyakorisággal fordul elő és rendszerint már az enyhe dysplasiás adenomában megjelenik (Breivik et al.,1994). A *TP53* gén mutációja a „polyp - cancer" szekvenciában kb. 70%-os gyakorisággal következik be közvetlenül az invaziv növekedési fázis kialakulása előtt. A colitis ulcerosa talaján kialakult rák abban különbözik egyéb MSS ráktól, hogy a *TP53* károsodás a fejlődésmenet sokkal korábbi stádiumában bekövetkezik.

A vastagbélrák sejtben többféle gén mutathat promoter metilációt, azonban ezek egy része nem vesz részt a daganatos folyamatban, hanem az életkorral függ össze, szemben a daganat kialakulással összefüggő ún. C-típusú (cancer related) metilációval. A promoter régió C-típusú metilációja miatt nem működő *MLH1* génnek alapvető oki szerepe van a sporadikus MSI-H vastagbélrákok kialakulásában, amelyak az összes vastagbélrák kb 15%-át teszik ki (Kane et al., 1997).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az örökletes rák szindrómákat az egyes elváltozásokra jellemző DNS-hibajavító (mismatch repair) gén vagy tumor szupresszor gén veleszületett mutációi okozzák (WHO Blue Book: Tumors of the digestive system, 2000; Tulassay, 2004). Ezek közül a Herediter Nem-polyposis-eredetű Colorectalis Carcinoma (HNPCC) valamelyik DNS hibajavító gén, döntően az MLH1 vagy MSH2 veleszületett mutációja következtében alakul ki. Gyakorlatilag az összes HNPCC-re jellemző a kifejezett microsatellita instabilitás.

1.4. Pathológia

1.4.1. A makroszkópos kép

E tekintetben három fő csoportot különböztetnek meg:
(1) ulcerativ típus 61%,
(2) fungiform 25%,
(3) stenotizáló 7% és
(4) egyéb 7%.

1.4.2. Rákelőző állapotok

Adenomák

Bár nem tartoznak a malignus tumorok közé, a carcinogenesisben játszott szerepük miatt szót kell ejteni az adenomákról (neoplasticus polypusokról) is. Jóindulatú epithelialis tumorok, amelyek szerkezetük alapján lehetnek tubularisak vagy villosusak, illetve tubulovillosusak. A hám enyhe, közepes és kifejezett dysplasiája (régebbi nómenklatúra szerint in situ carcinoma) alakulhat kí. Minál nagyobb egy adenoma (1 cm felett) és minél distalisabb colonszakaszon helyezkedik el, s szerkezetében minél több villosus komponenst is tartalmaz, malignizálódási készsége annál nagyobb. Amennyiben az adenomán belül egyértelmű malignus terület látható, a diagnózis adenoma adenocarcinomával. Az adenomák (polypusok) speciális formája az örökletes familiaris polyposis.

Familiáris polyposis szindrómák

Az ide sorolható betegségekre jellemző egy jól meghatározató kulcs-gén mutációja és az autosomalis domináns öröklődést mutató fejlődésmenet. Az egyes szindrómákhoz tartozó elváltozások nemcsak a vastagbélben, hanem típusos esetben az egész gyomor-bél traktusban sőt egyéb szervekben is megjelenhetnek, jellegzetes klinikai képpel járnak, amelyek alapján a helyes diagnózis felállítható. A betegséget kiváltó génben a mutáció helyétől, esetleg a további szerzett mutációk típusától függően az egyes kórképek kevésbé kifejezett formában is megjelenhetnek. Ilyenkor a biztos diagnózist a genetikai teszt biztosítja. Az ebbe a csoportba sorolható megbetegedések a következők:

- Familiáris adenomatosus polyposis (FAP). A betegséget az 5q21-22 kromoszóma régióra lokalizálódó Adenomatosus Polyposis Coli (*APC*) gén veleszületett vagy frissen megszerzett mutációja váltja ki. Jellegzetessége a sokszor igen nagyszámú polyposus vagy intramucosalis adenoma megjelenése a colonban és rectumban. Ezek mellett vékonybél adenomatosus polipok, intra-abdominális desmoid tumorok, a retina pigment hámjának congenitális hyperplasiája, osteomák és csont cysták is kialakulhatnak. A Gardner és Turcot szindróma lényegében a FAP variánsának tekinthető. Az adenomák megjelenése10-20 éves kor között várható, számuk az életkor előrehaladtával nő. Becslések szerint az összes vastagbélrák 1%-a FAP eredetű.

- Hamartomatosus polyposis szindrómák. A Peutz-Jeghers szindroma és a juvenilis polyposis szindróma között, amely utóbbiba beletartozik a Cowden betegség és a Bannayan-Ruvalcaba-Riley szindróma is, csak nagyon kis klinikai különbség tehető. A *Peutz-Jeghers szindrómára* a nyálkahártyák és a bőr melanin pigmentációja, valamint a hamartomatosus bél polypok jellemzőek, amelyek elsősorban a vékonybélre lokalizáltak, kisebb számban vannak jelen a vastagbélben és ritkán a nyelőcsőben, az orrgaratban a húgyutakban. Béltraktuson kívüli daganatok ritkák, de petefészek, méhnyak, emlő, hasnyálmirigy és here tumorok előfordulhatnak. Általánosan elfogadott, hogy az intra- és extraintestinalis rák-kockázat 10-18-szoros (Tulassay, 2004; WHO Blue Book: Tumors of the digestive system, 2000).

1.4.3. malignus colorectalis rákok

A bizonyítékok szintje: A

A szövettani leletben az alábbi paraméterekre kell kitérni (NCCN guideline, 2007)
a) Patológiai stádium

- A daganat súlyossági fokozata (grade)
- Az infiltráció mélysége (T)
- Az összes vizsgált nyirokcsomó és ezen belül a pozitív nyirokcsomók száma (N)
- A proximális, distalis és peritonealis sebészi szél állapota

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

b) Nyirokcsomó státus

- Legalább 12 regionális nyirokcsomót kell megvizsgálni
- Az apicalis nyirokcsomó státusa (a sebésznek kell megjelölni). Ha az apicalis nyirokcsomóban metastasis van, a pN3 fokozat ajánlott.
- Amennyiben meghatározott, a sentinel nyirokcsomók részletes feldolgozása, szükség esetén micrometastasisok azonosítása immunhisztokémiai módszerekkel.

Adenocarcinomák WHO klasszifikációja

Az osztályozás a morfológiai jellegzetességekre alapozott, kevés prognosztikai információt hordoz és nem segíti az egyedi terápia meghatározását. Makroszkóposan a daganat lehet polypoid, exulcerált, körkörös, ritkán linitis plastica képében jelentkező. A daganatsejtek cytológiai atypiája alapján 3 csoport különíthető el.

Grade I: Jól differenciált.

Grade II: Közepesen differenciált.

Grade III: Rosszul differenciált.

Szövettani altípusok:

a) Mucinosus adenocarcinoma
b) Pecsétgyűrű-sejtes carcinoma
c) Adenosquamosus carcinoma
d) Medullaris carcinoma
e) Differenciálatlan carcinoma

A vastagbélrákok genetikai osztályozásának patológiai vonatkozása

A bizonyítékok szintje: B

A microsatellita stabil (MSS) vastagbélrákok általában agresszív, kezelésre nehezebben reagáló daganatok Bizonyos génelváltozások kimutatása (pl. az EGFR fehérje fokozott expressioja) segíti a célzott kemoterápia kiválasztását.

A kifejezetten microsatellita instabil (MSI-H) vastagbélrákok általában jobb prognózisúak, a metastasisok nem gyakoriak még előrehaladottabb stádiumban sem, de kevésbé jól reagálnak 5-FU alapú adjuváns kemoterápiára (Ribic et al, 2003). A HNPCC kórlefolyása rendkívül kedvező, igen ritkán és későn ad regionális nyirokcsomó vagy távoli áttétet. Általában elegendő a sebészi eltávolítás (Lynch and de la Capelle, 2003).

1.4.3.1. Anus daganatai

Praecancerosisnak kell tekinteni a morbus Paget, morbus Bowen, papillo- I mavirus- fertőzések, morbus lichen perianalis kórképeket. Ezek lehető szanálása, perzisztálás esetén rendszeres kontrollja szükséges.

1.4.3.1.1. Laphámrák és variánsai

A etiológiában számos esetben szerepet játszhat megelőző krónikus irritáció, fistula, leukoplakia, condyloma vagy irradiatiós heg. E laesiókban, hasonlóan más lokalizációhoz, dysplasiák alakulnak ki, amelyek egy része spontán regressiót mutat, de a súlyos dysplasiák mintegy 30%-ából invazív rák alakul ki. A felszíni fokozott elszarusodás miatt leukoplakia klinikai képében jelenhet meg. A basalmembran intact. A basalmembran áttörése után invazív carcinomáról van szó, ami makroszkóposan lehet nodularis és szemölcsös vagy sima és kifekélyesedett. Mikroszkóposan a más lokalizációban megfigyelhető laphámrákokkal egyező képet ad. A sejtek érettsége, az elszarusodás mértéke, az intercellularis hidak megléte, az osztódások száma és a pleiomorphia foka alapján három kategóriába sorolható, a daganatok többsége jól differenciált.

Grade I Jól differenciált.
Grade II Közepesen differenciált.
Grade III Rosszul differenciált.

1.4.3.1.2. Verrucosus carcinoma

Az anogenitalis régióban gyakori alacsony malignitású, exophyticus, karfiolszerű, típusosan a kötőszövetbe csak felszínesen penetráló daganat. Igen jól differenciált sejtekből álló papillaris szövetszaporulat, lokális szövetdestruktióval. Távoli metastasisképzés igen ritka. Kialakulásában human papillomavirus- infectio játszhat szerepet. Differenciáldiagnózis: papilloma. Superficialis biopsia nem elég a diagnózishoz!

1.4.3.1.3. Cloacogen carcinoma

Igen változatos szöveti képet adó, viszonylag ritka tumor. A szöveti kép hasonlíthat az urothelium transitiocellularis rákjára, mucoepidermoid carcinomára, zabszemsejtes carcinomára vagy basaloid tumorokra. A diagnózis időpontjában általában az esetek harmadában áttét található, amelyek elsődleges helyei a perirectalis nyirokcsomók, majd az inguinalis nyirokcsomók. Gyakoriak a szervi áttétek, májban, tüdőben, csontokban.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4.3.1.4. Melanoma malignum

Az anorectalis melanoma malignum az összes melanoma kb. 2%-át teszi ki. Makroszkóposan többnyire polypoid, ritkábban exulcerált. Mikroszkóposan egyező képet ad a bőr malignus melanomájával. A prognózis igen rossz, a halálozás a cutan melanoma malignumét meghaladja.

1.4.3.1.5. Analis ductuscarcinoma (analis mirigycarcinoma, perianalis mucinosus carcinoma)

A perianalis nyáktermelő mirigyekből indul ki, az anus nyálkahártyájával nincs összefüggésben. Kurtás után recidívára hajlamos, de áttétképzés ritka. Szövetileg jól differenciált mucinosus adenocarcinomának megfelelő képet mutat.

1.4.3.1.6. Paget-kór

Az extramammaris Paget-kór ritka, általában apocrin mirigyeket bőséggel tartalmazó helyekről, így az anogenitalis régióból indul ki. Szövetileg jellemzi, hogy intraepidermalisan nyáktermelő sejtek láthatók, atypusos magokkal.

1.4.3.1.7. Adenocarcinoma

A canalis analisból kiinduló tumorok legnagyobb része adenocarcinoma, amely a rectumcarcinomákhoz hasonlóan viselkedik, ellátásában is az azokra vonatkozó szabályok szerint járunk el (1. Colorectalis daganatok).

***1.4.4. Stádiumbeosztás*:**

Célja, hogy a daganat prognózisára támpontot adjon, és ehhez számos szempontot – méret, infiltratio mélysége, szervhatár túllépése, regionális nyirokcsomók érintettsége, távoli metasztázis – vesz figyelembe. Az elmúlt 60 évben számos ilyen beosztás született. Dukes 1932-ben alkotta meg klasszifikációját, amit ma is használunk :

Dukes A: a daganat a bélfalra lokalizált.
Dukes B: betör a környező zsírszövetbe, de a nyirokcsomók negatívak
Dukes C: a nyirokcsomókban áttét van

Astler és Coller (15) 1954-ben módosították Dukes klasszifikációját és a következő stádiumbeosztást javasolták:

Stage A csak a mucosa érintett
Stage B_1 muscularis propria érintett, N^-
Stage B_2 muscularis réteg infiltrált, eléri serosát, N^-
Stage C_1 a tumor a serosán nem tör át, N^+(T=Dukes B_1)
Stage C_2 a tumor áttöri a serosát és N^+ (T=Dukes B_2)
Stage D távoli metasztázis

A jelenlegi klinikai gyakorlatban a stádiumfüggő („staging related") több változatú kombinált therápia („combined multimodality treatment") alapja a kezelt CRC TNM stádiumbesorolása.

A colorectális carcinoma TNM osztályozása

T		**=**	**primer tumor**
	T_o	=	nincs primer tumor
	T_{is}	=	in situ carcinoma
	T_1	=	a tumor nem terjed túl a mucosa és submucosa rétegén
	T_2	=	a tumor a bélfalra lokalizált, nem terjed túl a serosán
	T_3	=	a tumor a bélfal összes rétegét involválja a szomszédos struktúrákra és szervekre való ráterjedéssel, vagy anélkül; fistula jelen lehet
	T_4	=	a tumor terjedése során a közvetlenül szomszédos szöveteken és szerveken túl is kiterjed
N		**=**	**nyirokcsomó érintettség („nodal involvement")**
	N_o	=	nyirokcsomó nem érintett
	N_1	=	1-3 nyirokcsomó érintett a bélfal szomszédságában
	N_2	=	a resectio vagy az erek ligatúrája (apex) vonalán túli regionális nyirokcsomó involvált
	N_3	=	nyirokcsomók involváltak, de a lokalizáció nem meghatározott
M		**=**	**távoli metasztázis**
	M_o	=	nincs ismert távoli metasztázis
	M_1	=	távoli metasztázis jelen van

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

TNM szerinti stádiumbeosztás

0 stádium	=	T_{is}, N_o, M_o
IA stádium	=	T_1, N_o, M_o
IB stádium	=	T_2, N_o, M_o
II. stádium	=	T_3, N_o, M_o
III. stádium	=	bármely T, N_{1-3}, M_o vagy T_4, N_o, M_o
IV. stádium	=	bármely T, bármely N, M_1

Metasztázisképzés

CC:

(1.) Lymphogen: mesocolon, mesenterium, retroperitoneum

(2.) Haematogen: elsősorban máj (a tumor észlelésekor 20%, később 50%), tüdő

RC:

(1.) Lymphogen: felső harmad kraniál felé - a. mesent. sup. mentén, kp. harmad: kranial és lateral felé - a. mesent. sup. és mesorectum, alsó harmad: kraniál, lateral és inguinal felé.

(2.) Haematogen: vena portae - máj és tovább a tüdőbe, alsó harmad vena cava inf. - tüdő.

1.4.4.1. Az anus daganatai némileg eltérő biológiai viselkedésű daganatok

Az anusdaganatok előfordulásának felmérésében pontos adatok nem állnak rendelkezésünkre. Előfordulását csak becsülhetjük: 0,4-0,8/100 000re. Az életkori csúcs a 65-70 év közötti korosztály. Előfordulási gyakorisága emelkedő tendenciát mutat. Az alacsonyabb szociális-higiénés körülmények között élők körében, valamint az analis szexualitást rendszeresen élvezők között gyakoribb az előfordulása. Az utóbbi években a férfiak között egy újabb rizikócsoport alakult ki: homo- vagy biszexuálisok, akiknek condylomájuk is volt.

A primer tumor terjedésének iránya

A canalis analis daganatai - nagyobb részük adenocarcinoma - az anus űrtere, a m. sphincter ani rostjai (incontinentia a következménye) irányába terjed, s gyakran az anusnyíláson át „kinő" a külvilágra. Az anusbemeneti tumorok nem növekednek exophyticusan, a bőr rétegei és a subcutis irányába terjednek, a záróizmot előrehaladott állapotban infiltrálják, incontinentiát okozva.

A metasztatizálás természete

Az anusdaganatok nyirok drainage-a 75%-ban a kétoldali inguinalis regio irányába tart, illetve ennek folytatásaként az a. ilica mentén, retroperitonealis irányba. A fennmaradó 25%-ban (főként a felső „canalis analis" daganatok) a kismedence, a rectalis nyirokcsomólánc irányában vezet. A haematogen drainage elsősorban a v. cava rendszeréhez tartozik, így ennek irányába várható a metastasisképződés.

Anus daganatok TNM besorolás

T-primer tumor

T-is Carcinoma in situ.
T1 2 cm-nél kisebb tumor.
T2 2-5 cm közötti tumor.
T3 5 cm-nél nagyobb tumor.
T4 Környező szerveket infiltrál (pl. hüvely, hólyag), (m. sphincter ani infil tráltsága még nem T4).

N-regionalis nyirokcsomók

N0 Nincs nyirokcsomóáttét.
N1 Canalis analisban: perirectalis nyirokcsomóáttét. Apusbemenetben: regionalis (inguinalis) nyirokcsomóáttét.
N2 Unilateralis inguinalis nyirokcsomóáttét.
N3 Perirectalis + inguinalis nyirokcsomóáttét vagy bilateralis inguinalis nyirokcsomóáttét.

M-távoli áttét

Anus daganatok Stádiumbesorolás

Stádium	**Canalis *analis***			**Anusbemenet**		
0 stádium	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I. stádium	T1	N0	M0	T1	N0	M0

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. stádium	T2	N0	M0	T2	N0	M0
	T3	N0		T3	N0	M0
Illa. stádium	T4	N0	M0	T4	N0	M0
	T1	N1	M0	bármelyT	N1	M0
	T2	N1	M0			
	T3	N1	M0			
III b. stádium	T4	N1	M0			
	bármely T	N2-3	M0			
IV stádium	bármely T	bármely **N**	M1	bármelyT	bármely N	M0

1.5. Tünettan

A tünetmentes stádiumban felismert CRC kezelési eredményei és az 5 éves túlélés kilátásai kedvezőek:

Dukes A: 90%
Dukes B_1: 70%
Dukes B_2: 50% 5 éves túlélés

A tüneteket okozó tumor már általában előrehaladott stádiumban van és a kezelés eredményei rosszabbak:

Dukes C_1: 40%
Dukes C_2: 25%
Dukes D: 0% 5 éves túlélés

A korai felismerést a szűrővizsgálatok bevezetésétől „haemokkult" test (Fecatwin) várhatjuk **(„B" típusú evidencia).**

1.5.1. Colon Carcinoma

Kezdeti panaszok:

- a has fokozatos, néha alig észrevehető puffadása,
- a székelési habitus változása,
- a székrekedés és hasmenés váltakozó előfordulása olyan egyénen, aki addig rendszeresen ürített székletet.
- bizonytalan hasi fájdalmak,
- rossz közérzet, émelygés,
- véres széklet.

Előrehaladott tumorok: szövődményt - vérzés, ileus, perforatio - okozhatnak. A jobb colonfél tömeges, gyakran jelentős méretű tumorai ritkán okoznak passage zavart, ugyanakkor ezek a karfiolszerűen burjánzó, törékeny szerkezetű tumorok gyakran véreznek. Nem ritka, hogy a beteg anaemia miatt kerül kivizsgálásra, és így észlelik jobb colonfél tumorát. A bal colonfélen - elsősorban a sigmán - gyakoriak a kisebb, zsugorító, sztenotizáló („gyűrű") tumorok, melyek fokozódó passage zavart okoznak és a vastagbél ileus leggyakoribb okai.

1.5.2. Rectum Carcinoma

Korai tünet: véres széklet - haematochesia -. Aranyér jelenléte esetén is kötelező a rectális digitalis vizsgálat és a rectoscopia! Nagyobb tumor: tenesmus, inkomplett székűrítés érzete.

1.5.3. Anus carcinoma

Viszketés, váladékozás, vérzés, fájdalom a végbélnyílásban

II. Diagnózis

2.1. Diagnosztika

2.1.1. Vizsgálatok

A kezdeti stádiumban levő CC felismerése csak a szűrés során elvégzett endoszkopiától várható.

- *Fizikális vizsgálat*: csak a már tapintható coecumtumort, vagy a bal colonfél tumora által okozott passage zavar, vagy ileus tüneteit észlelhetjük, a korai tumorok nem adnak tapintási leletet. Rectális digitális vizsgálat kötelező. A rectum tumorainak 35%-a újjal elérhető.
- *Laboratórium:* specifikus értékű vizsgálat nincs. A vér mikro mennyiségének kimutatása a székletben alapvető és *szűrésre* is alkalmas eljárás, aminek több, korszerű módszere terjedt el. Humánspecifikus immunológia vizsgálat a legpontosabb. A *CEA* a diagnosztikában nem használható, viszont a tumor miatt műtött betegek követésében igen.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- *Endoszkópia*

Anoscopia, és rectoscopia: az anorectum megbízható vizsgálóeljárása.
Sigmoidoscopia: flexibilis eszköz, amivel az anustól 45-60 cm -ig vizsgálható a nyálkahártya.
Colonoscopia: flexibilis endoszkóppal a vastagbél teljes hosszában vizsgálható. Ez a vizsgálat ma a CRC privilegizált és sorrendben, jelentőségben egyaránt elsőrendű vizsgáló eljárása, ami sok esetben a röntgenológiai vizsgálatot (irrigoscopia) is feleslegessé teszi.
Szerepe:

1. vizualizálja a colorectum teljes nyálkahártya felszínét; diagnosztikus találati biztonsága 95% feletti **(„A" szintű evidencia),**
2. biopsziavétel révén hisztológiai eredményhez juttat,
3. therápiás lehetőséget nyújt, segítségével a vastagbél nyálkahártya számos elváltozása definitíve eltávolítható.

Bármelyiket alkalmazzuk, azt a rectális digitális vizsgálatnak kell megelőznie.

- *Radiológiai vizsgálatok*:

Akut tünetek esetén a *natív hasi felvétel*, álló helyzetben, értékes információkat szolgáltathat. Ilyenek: a vastagbelek gáztelтsége, a lumen dystensioja, a folyadéknívók jelenléte, elhelyezkedése, lokalizációja, és végül a szabad hasűri levegő kimutatása.
Irrigoscopia ma is informatív, diagnosztikus értékű, magas találati biztonságú eljárás. Korszerű formája a Welin szerinti kettős kontraszt (bárium és levegő feltöltés) vizsgálat, ami a vastagbélről pontos morfológiai képet ad. Érzékenysége: az egy cm-nél nagyobb daganatok, adenomák felismerésére alkalmas.

- *Képalkotó vizsgálatok:*

Hasi sonografia (UH): 1. „kokárda" jel a colonon, 2. metasztázisok (elsősorban máj, nyirokcsomó) kiszűrése, 3. szabad hasűri folyadék (ascites) kimutatása. 4. Ureter pyelon pangás detectálása.
CT: falmegvastagodás kimutatása, daganatos, (vagy gyulladásos) conglomeratumok kiterjedésének, környezethez való viszonyának, a szomszédos szervek érintettségének a vizsgálata, a nyirokcsomó-, májmetasztázisok kimutatása. A „staging" nélkülözhetetlen módszere.

- *RC diagnosztikai specifikumai:*

Fizikális vizsgálat: rektális digitális vizsgálat, lágyéki régió tapintása.
Endoszkópia: anoscopia. rectoscopia, colonoscopia.
Intraluminalis - intrarectalis - UH.
MR vagy CT a stádium felmérésben nem nélkülözhető.
Egyéb. Nőgyógyászati, urológiai vizsgálat ajánlott.

A konvencionális diagnosztikai módszerek: CT MRI (cross és helicalis) USG (externalinternal) markerek illetve radio-immunó-scintigraphia korai stadiumban biztos diagnózisra nem képes. Pl CEA esetében a szenzitivitás 50-60%-os a specificitás 80% körüli, radiographia esetén a szenzitivitás 49% a specificitás 85%, CT esetén a szenzitivitás 25% a specificitás 75% addig a PET-Ct esetén a szenzitivitás 95% a specificitás 97%. Colon és rectum tumor esetén is indokolt a preoperatív staging során a PET-CT igénybevétele.

2.1.2. Differenciáldiagnosztika

- IBD különböző formái,
- polipok,
- adenomák
- diverticulitis

Meg kell azonban állapítani, hogy a korszerű diagnosztikai módszerek alkalmazásával - és itt elsősorban a colonoscopiát kell kiemelnünk - a CRC diagnosztikájában a tévedés, vagy kétség elenyészően ritka.
A CRC szövődményes eseteiben - ileus, vérzés, perforatio - az elkülönítő diagnosztika módszerei nem, vagy csak korlátozottan alkalmazhatóak. Ilyenkor az indikációt a szövődmény képezi és a differenciáldiagnosztika mérlegelése másodlagos.

2.1.3. Vizsgálati algoritmus

Cél: a daganat természetének megismerése, a tumorstádium, műtéti teherbíró-képesség felmérése.
Algoritmus:

- anamnézis,
- fizikális vizsgálat,
- laboratóriumi vizsgálatok a beteg műtéti teherbíró-képességének megítélésére, induló CEA meghatározás (staging),
- endoscopia
- irrigoscopia (amennyiben colonoscopia nem lehetséges)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- CT (vagy MR) a tumor mélységi terjedésének és környezeti infiltrációjának, szomszédos szervek érintettségének megítélésére.
- Metasztázis keresés: hasi UH, mellkas röntgen, CT, PET-CT
- Kiegészítő vizsgálatok: urológia (cystoscopia), nőgyógyászati konzílium

III. Kezelés általános elvei

3.1. Műtéti kezelés

3.1.1. Műtéti előkészítés

3.1.1.1. A bélcsatorna előkészítése

A colorectalis műtétek szövődményeinek forrása maga a béltartalom. A vastagbélen elektív műtétet csak az emésztőcsatorna előkészítése után végzünk. Ennek célja a béltartalom kiürítése, és a baktériumflóra gyógyszeres csökkentése.
Módszerek:

1. a bélcsatorna mechanikus kitisztítása,
2. sebészi antibiotikum-prophylaxis

(„A" szintű evidencia)

Ad 1.: a gyárilag forgalmazott polyethylenglycol (PEG) tartalmú bélátmosó oldatok (Golytely, Coilolyt, stb.), alkalmazása 12 óra alatt kielégítő béltisztítást biztosit. Használatuk passage-zavar esetén óvatosságot igényel.
Ad 2.: a korszerű „single shot" típusú antibiotikum prophylaxis során a beteg - a műtét előtt 30-60 perccel - intravénásan, vagy infusioban egyszeri adagban kapja meg a prophylacticus antibiotikumot. Gyakorlatunkban igen jól beváltak a II. vagy III. gen. Cefalosporin + metronidazol kombinációk (aerob + anaerob flora). Az antibiotikum profilaxis elhagyása a vastagbélsebészetben hiba. **(„A" szintű evidencia.)**

3.1.1.2. Trombózis profilaxis:

Indikáció: Minden CRC miatt operált beteg, függetlenül a korától, nemétől, habitusától, a tervezett műtéti típustól és az alapbetegség súlyosságától.
Javasolt: alacsony molekulasúlyú heparin készítmény alkalmazása.
Elmulasztása vastagbélműtétek perioperativ kezelésében hiba. **(„A" szintű evidencia)**

3.1.1.3. Stressz ulcus profilaxis

Ajánlott H_2 receptor blokkolók vagy protonpumpa gátlók alkalmazása.

3.1.2. Érzéstelenítés

A CRC műtéteit csaknem mindig általános anesztéziában - relaxációs, intratracheális narkózis - végezzük (továbbiakban anaesthesiológiai kompetenciakör).

3.1.3. Műtéti eljárások*

A kezelés általános elvei

3.1.3.1. Appendixdaganatok

- Carcinoid tumor esetén elegendő az appendectomia.
- Appendix-adenocarcinoma esetén hemicolectomiát kell végezni.

3.1.3.2. Adenoma (polypus)

***** Részletesen ld. Sebész Szakmai Kollégium protokolljában.

3.1.3.2.1. Endoszkópos in toto polypectomia esetén

Nem szükséges sebészi resectio:

- hyperplasticus polyp
- adenoma,
- adenoma dysplasiával,
- adenoma súlyos dysplasiával (in situ carcinoma),
- a nyelet nem ínfiltráló malignitás; (carcinoma in polypo) esetén.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Sebészi resectio szükséges:
- a nyelet ínfiltráló malignitás,
- polypoid adenocarcinoma esetén.

3.1.3.2.2. Endoszkóposan nem eltávolítható polypus

A szövettani lelettől függetlenül 1 cm-nél nagyobb polypus esetén - sebészi megoldás- (polypectomia, vagy resectio) szükséges, ha annak ellenjavallata nincs. Rectumban elhelyezkedő nagy kiterjedésű úgynevezett szőnyegpolypusok esetén áthúzási műtéti megoldás is szóba jön. Kisebb rectumpolypusok (villosus adenoma) cryodestructióval is kezelhetők.

3.1.3.2.3. Familiaris polyposis

Abszolút műtéti javallatot képez. Gyermek esetében a műtét időpontja a 14-16. életévben van. Felnőtt esetén a műtét a diagnózist követően azonnal indokolt.

Műtéti típusok:
- Subtotalis colectomia ileo-rectostomával, abban az esetben, ha az alsó rectumcsonkban nincs, vagy csak kis számú polypus van és közöttük malignus nincsen.
- Totális colectomia + proctomucosectomia ileoanalis reservoirral, akkor, ha a rectumban is nagyszámú polypus van, de közöttük malignitás nincsen.
- Totális proctocolectomia Kock-reservoirral, ha a rectumban malignizálódott polypus (carcinoma) van. Reservoir nélkül sem ileostomia, sem ileorectostomia nem javasolható.

A várakozási observációs időben elönyös gyógyszer-profilaxist alkalmazni. (COX-2 gátlók (NOSAID), Acidum acetylsalycium, Sulindac, Celebrex)

3.1.3.3. Gyulladásos bélbetegségek

Ha az alapbetegség szövődményei (nem onkológiai) nem kényszerítenek ki sebészi beavatkozást:
- **Colitis ulcerosa esetén** hosszabb colonszakaszra és rectumra is kiterjedő konzervatív kezeléssel tartósan tünetmentes állapotban nem tartható ulceratív colitis esetén 15-20°~o-ban kell malignitásra számítani. Ha a folyamat relapsusokkal 10 éven át fennáll, a profilaktikus colectomia (ileoanalis reservoirral) vagy részresectio mérlegelendő. Ha az ellenőrzések és rutin biopsiák során malignitás, dysplasia igazolódik, a műtét előbb is szükségessé válhat. Törekedni kell a restoratív procto-colectomiára.
- **Morbus Crohn** 4-20%-ra emeli a carcinoma kockázatát. 20 évig tartó folyamat során már valószínű a malignus transzformáció. Ahol sipoly alakul ki vagy amely szakaszt bypasszal kirekesztették, ott carcinoma kialakulása nagyobb százalékos valószínűséggel várható. Csakúgy, mint colitis ulcerosában, morbus Crohn esetén is malignus trasformáció multifocalis lehet. Crohn-colitis esetén profilaktikus időpontot megjelölni nem lehet. Rendszeres ellenőrzés (biopsiák), malignitási gyanú esetén műtét (resectio).

3.1.3.4. Colontumor

A colontumorok abszolút műtéti javallatot képeznek. Az egyes lokalizációk esetén végzendő típusműtétek.

3.1.3.4.1. Jobb oldali hemicolectomia
- coecum,
- colon ascendens,
- flexura hepatica,
- colon transversum oralis 1/3-a.

3.1.3.4.2. Segmentalis resectio
- colon transversum közép és aboralis 1/3-a, flexura lienalis,
  - colon descendens

  Ebben a localizációban az ún. kiterjesztett jobb oldali hemicolektomia (subtotalis colon resectio) is elfogadott eljárás
- colon sigmoideum.

(A bal colonfél tumorai esetén ajánlható a kiterjesztett resectio, azaz a bal oldali hemicolectomia, de annak késői eredményei nem lényegesen jobbak, illetve csaknem azonosak, mint a segmentresectioé).

3.1.3.4.3. Operabilitás-resecabilitás
- Amennyiben a primer tumor lokálisan radikálisan eltávolítható, azt minden esetben el kell végezni, még akkor is, ha esetleg távoli áttét igazolódott (palliatív resectio).
- Ha a primer tumor környezetére terjed - egyéni mérlegelés alapján - kiterjesztett műtétet (+ gyomorresectio,+ hasfalresectio + nephrectomia + adnexum-uterus kiirtás stb.) is vállalni kell, amely döntésünkben az élettartamot és a posztoperatív életminőséget - a szükségszerűen magasabb műtéti kockázattal szemben - figyelembe kell venni. (A kiterjesztett műtétek *70%-a* sigma-rectum rákok esetén válik szükségessé).
- Dukes D stádiumban (juxtaregionális nyirokcsomóáttét vagy távoli szervmetastasis - máj vagy tüdő - estén) , ha a primer tumor eltávolítható, a palliatív resectiót elvégezzük, ha ez lokális okból nem lehetséges (irresecabilis tumor) az exploratióval egy időben palliatív megoldás, a bypass vagy tehermentesítés javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- Ha a primer tumor resecabilis és izolált távoli - operálható - metastásisról van szó, a primer tumor eltávolítandó, az áttét egy időben való megoldása nem javasolt. (Ez alól csak a kisszámú, májszéli áttét a kivétel). 3-5 hónap elteltével (lassú kettőződési idő) újabb gondos átvizsgálás után (közben kemoterápia) lehet dönteni a metastasis esetleges sebészi megoldásáról, amely csak tüdő- és májáttét előfordulása esetén merül fel.
- Egyéb áttét esetén, így hasi disseminatio, juxtaregionális nyirokcsomóáttét (retroperitoneum), csontáttét esetén reinterventio nem jön szóba.
- Inoperabilis irresecabilis esetben kemoterápia javithat az élettartamon.

3.1.3.5. Rectumtumorok

(Rectum felső harmad: 12-16 cm között, rectum középső harmad: 8-12 cm, rectum alsó harmad: 2-8 cm-ig). A rectum rosszindulatú daganatai abszolút műtéti javallatot képzenek. (2 cm alatt + a végbélnyílásban már anus carcinomáról beszélünk.)

3.1.3.5.1. Lokális tumorellátás, illetve eltávolítás

Ha a daganat 2 cm-nél kisebb, nem infiltrál mélyen (Dukes A, illetve Tl-T2), G1 vagy G2 típusba tartozik: lokális kimetszés (per anum vagy proctotomia posterior útján vagy TEM-tehcnikával) kielégítő radikalitású. (Posztoperatív irradiatióval kell kiegészíteni, I.). A tumor hasonló paraméterei mellett lokális kezelés cryo-electrocoagulatio, laseres-evaporisatio is végezhető. A lokális kezeléssel meg nem oldható rectumdaganatokat rezekálni vagy kiirtani szükséges.

3.1.3.5.2. Resectio

Akkor indokolt és végezhető, ha:

- A tumor G1 vagy G2 malignitású (differenciált).
- A tumor alatt (distalisan) a belet legkevesebb 2 cm-rel tudjuk rezekálni.
- A meso-, illetve perirectum kielégítő radikalitással eltávolítható (TME). **(A evidencia)**
- Kielégítő sensomotoros sphincterműködés tartható meg.
- Minderre az anatómiai adottságok (alkat, medencetágasság, stb.) lehetőséget nyújtanak.

A záróizom megtartásával végzett műtétek kivitelezését - amelyek közül standart műtétnek a Dixon szerint végzett resectio tekinthető - jelentősen megkönnyíti a modern varrógépek (EEA, CEEA, ILP stb.) használata, így kívánatos, hogy a végbéldaganatokat olyan helyen operálják, ahol ezek használatának tárgyi és személyi feltételei adottak. Ritkábban kerülnek alkalmazásra az úgynevezett áthúzásos vagy invaginatiós technikával végzett resectiós eljárások.
Napjaink új technikai megoldása, az abdomino-perinealis (transsphinctericus) resectiós eljárás, további technikai lehetőséget biztosít a záróizom megőrzésében.

3.1.3.5.3. Exstirpatio

Akkor szükséges, ha

- a resectio feltételei nincsenek meg, akár onkológiai, akár technikai okokból, vagy
- a daganat alacsony differenciáltságú (G3).

3.1.3.5.4. Operabilitás-irresecabilitás

Lokálisan az a rectumtumor irresecabilis, amely infiltrálja a medencefalat (fascia Denonvilie vagy fascia Waldeyerit), a húgyhólyagot a trigonum területén, vagy az iliacalis nagyegeket. A gynekológiai szervek együttes resectiója (adnexumok, uterus, hüvely hátsó fala), ureterinfiltráltság esetén annak transposisitója még nem gátja a radikális kiterjesztett műtétnek.
Kismedencei exenteratiót rectumcarcinoma miatt csak kivételes esetben ajánlatos végezni (élettartam, életminőség).
Az elmondottak a rectum középső és alsó harmadi daganataira vonatkozóan maradéktalanul igazak. A felső harmadi proximalis területében lévő tumorok ellátását inkább a sigma tumorokhoz sorolhatjuk.

3.1.3.6. Sürgősségi beavatkozások a vastagbéldaganatok szövődményei során

3.1.3.6.1. Ileus

Bélelzáródás esetén a tumor resectiója (Hartmann szerint) mindenképpen elvégzendő - amennyiben technikailag és onkológiailag lehetséges, - s törekedni kell az egy lépésben való rekonstrukcióra (primer anastomosis vagy subtotalis colectomia). Ha ennek a feltételei nincsenek meg, akkor a rekonstrukciót második ülésben kell elvégezni. **(B szintű evidencia)**

- Irresecabilis esetben vagy bypass, vagy minél distalisabb colostomia (két nyílású anus praeternaturalis) készítendő. (Endoscopos stent behelyezésére is van lehetőség)
- Resecabilis tumor resectióját második lépésben végezni nem helyes, mert az ileus és az azt tehermentesítő műtét olyan immunológiai megterhelést jelent a betegnek, amely a daganatos disseminatiónak kedvez.
- Ileus állapotában - ahol erre lehetőség van - endoscopos stent behelyezése segíthet a választott időben való műtét végzésében.

3.1.3.6.2. Vérzés

A daganatból származó, konzervatív kezeléssel nem uralható vérzés ritka sürgősségi indikáció, ilyen esetben primer resectiót (azonnali rekonstrukció) kell végezni. Endoscopos vérzéscsillapítás is megkísérelhető.

3.1.3.6.3. Perforatio

Amennyiben maga a tumor fúródott át, s lokálisan eltávolítható, a resectio elvégezhető (Hartmann vagy Mikulicz szerint), ilyen esetben peritonitises környezetben a primer rekonstrukcióra nem tanácsos törekedni (nagy a varratelégtelenség kocká-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

zata). Ha a primer tumor nem távolítható el, proximalis tehermentesítés és a perforatio területének drainage-a jelenti a megoldást. Ha perforatiót egy distalis colonszakaszon elhelyezkedő sztenotizáló tumortól proximalisan elhelyezkedő bélszakasz feszüléséből eredő necrosis okozza, akkor subtotalis colectomiára (a sztenotizáló tumorral együtt) vagy a necrobioticus bélszakasz izolált resectiójára kényszerülhetünk.

3.1.3.6.4. Laparoscopos - minimálisan invasiv - colorectalis sebészet (LCRS)

Általános megjegyzések

Az LCRS az elmúlt 10 évben helyet követelt magának a CRC sebészetében is. Ma a technikai lehetőségek adottak ahhoz, hogy laparoscopos technikával sikeresen elvégezhessük a tumoros vastagbélszakaszok resectioját. Az anasztomózis készítése ilyenkor történhet mini-laparotomián keresztül a hasfal elé emelt bélszakaszon, vagy történhet laparoscopos technikával is, linearis, circularis staplerek, vágó-varrógépek, vagy fragmentálódó kompressziós gyűrűk (Bar-Valtrac) alkalmazásával. A módszert válogatott beteganyagon, a szükséges technikai feltételekkel rendelkező centrumban, gyakorlott operatőr végezheti. Újabban **„B" szintű evidencia**ként fogadhatjuk el az LCRS onkológiai egyenértékűségét a nyitott műtétekével. Mindezek ellenére - szemben a laparoscopos cholecystectomia diadalútjával - az LCRS igen lassan terjed el. Hazánkban - pénzügyi, infrastrukturalis, műtői- és anaesthesiologiai-kapacitás-, eszköz-, fogyóanyag-utánpótlási-hiány, a személyi ambiciók kihalása, a haladás iránti motiválatlanság, közöny miatt - kevés az olyan sebészeti centrum, ahol az LCRS gyakorlata biztonságos rutinnal történne. Jelenleg a hazai viszonyok közt a betegek érdekét és az egészségügyi finanszirozás feltételeit figyelembe véve a hagyományos dagantasebészeti gyakorlat az ajánlható alternativa.

Az LCRS lassú térhódításának általános okai:

- a CRC eltávolításakor gyakran kell intraoperatíve helyzetet és taktikát váltani
- az erek adaequat ellátása nagy biztonságot igényel
- a tumor eltávolítása csak méretarányos laparotomián keresztül történhet
- az anasztomózis készítése ma csaknem mindig, - a laparotomián keresztül a hasfal elé kiemelt bélvégek közt - extracorporalisan, gépi- vagy manualis varrattal történik
- a malignus betegség mellett a minimal invazivitás szempontjai erősen relativizálódnak

Előnyei:

- a tanulási szak után, specializált centrumokban a „port site" metasztázisok aránya 20%-ról 1-2%-ra csökkent
- az onkológiai radikalitás a nyitott műtétekével azonossá vált
- a lymphadenectomia azonos értékű
- kevesebb a fájdalom
- kevesebb a késői összenövés
- rövidebb a gyógyulási idő
- jobbak a kozmetikai eredmények

Helyzetkép:

- az LCRS rutin módszerei - a jelenlegi gyakorlatban - nem hitelesen minimal invazívak (kézzel asszisztált technika, extrakorporális anasztomózisképzés, laparotomián > 6 cm keresztüli tumor eltávolítás, változatlan perinealis sebzés az APRE esetében)
- igen hosszú tanulási fázis (sok buktatóval)
- teljesíthetetlen nemzetközi feltételrendszer - USA: 50 laparoszkopos colorectalis reszekció benignus indikációval, mielőtt onkológiai beavatkozást végzünk - ami a jelenlegi körülmények közt már nem ignorálható
- hiányoznak a hiteles prospektiv randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatok
- az irodalomban közölt összehasonlító vizsgálati tanulmányok hitelessége kérdőjeles, mert mindegyik elismeri, hogy a beválogatásnak a kritériumai alapján az esetek 40%-ában a CRC eltávolítása a laparoszkopos technikával nem lehetséges,
- az eljárás költségeinek fedezésére a hazai egészségügy nem képes
- hiányzik az indikációs és módszertani szabályrend, ami a betegek védelme és a szakma medikolegalis fedettsége érdekében egyaránt elengedhetetlen

3.1.3.7. Anus tumork sebészi ellátása

A kezelés általános elvei

Az elsődleges a primer tumor lehető legradikálisabb helyi eltávolítása:

- Felső, canalis analis tumorok esetén a regionalis nyirokcsomólánc „en bloc" kiirtásával egybekötve,
- Anusbemeneti tumoroknál, mivel a metasztatizáló inguinalis iránya nem határozható meg egyértelműen, blockot csak érintettség esetén javasolunk, elektív block-dissectiót nem végzünk. Újabban az érintettség eldöntésére őrszem nyirokcsomó-biopsia végezhető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.3.7.1. A sebészi beavatkozások ajánlott típusai

A primer tumor műtétei

Lokális excisio 1 cm-es biztonsági zónával, 20 mm nagyságig, főként laphámcarcinoma és melanoma esetén. Laphámrák és melanoma esetén Tc-al és kék festékkel végzett sentinel (őrszem) nyirokcsomó-excisio a regionalis tumor kontroll céljából. Abdominoperinealis rectum exstirpatio adenocarcinoma, illetve T3-T4 egyéb tumor esetén.

3.1.3.7.2. Nyirokregio-műtétek

Inguinalis nyirokcsomó-block-dissectio citológiailag igazolt áttét esetén, uni- vagy bilaterálisan.
Sentinel pozitivitás esetén (mikrometastasis) ugyancsak block-dissectio.

3.1.3.8. A CRC relapsusainak és metasztaáziasainak sebészete

3.1.3.8.1. Colontumorok recidíváinak és áttéteinek kezelése

- Ha a recidíva intraluminalisan helyezkedik el, az anastomosis közelében, resectióra kell törekednünk, ha ez nem lehetséges, bypass vagy tehermentesítés végezhető.
- Ha a recidíva intraluminalis, de az anastomosistól távoli, azt metachron tumornak tekintjük, és a primer tumor műtéti feltételeinek megfelelően járunk el.
- Ha recidíva, illetve metastasis a hasi mesenterialis, retroperitonealis nyirokcsomóban van, sebészi megoldás nem lehetséges. Ha előzetesen kemoterápia történt, annak ismétlése nem jön szóba. Ha megelőző gyógyszeres adjuváns kezelés nem volt, a leírt protokollok szerint megkísérelhető. Újabban izolált hasi chemoperfusio végezhető.

Ha az áttét távoli szervben van, sebészi megoldás ideálisan csak monolokalizált áttét esetén jön szóba (pl. vagy csak máj, vagy csak tüdő). Monolokalizált áttét sebészi megoldásának feltételei:

* Primer tumor lokálisan kontrollált legyen, recidíva ne mutatkozzék.
* Áttét csak operálandó szervben forduljon elő.
* A beteg műtétre alkalmas állapotban legyen.

Az ilyen indikációval végzett műtétek utáni túlélés annál jobb, minél hoszszabb idő (szabad intervallum) telt el a primer tumor műtéte és a metastasis megjelenése között. Az áttétek száma sem a tüdőben (akár bilaterálian), sem a májban (egy lebenyen belül) a túlélést lényegesen - metastasectomiát követően - nem befolyásolja.

Napjainkban már többszervi áttétek műtéti megoldására is vállalkozunk - kényszerűen - ha az első lépésben végzett metastazektomia kellően radikálisnak látszik.

Májáttét

Resectio korábban csak egy lebenyben elhelyezkedő áttét vagy áttétek esetén jött szóba. Ma már kiterjedtebb áttétek is rezekálhatók, illetve a metasztazektómia két lépcsőben is elvégezhető. Fontos a hepaticus rezerv gondos megítélése. Palliatív sebészi kezelési lehetőségek:

- Port-A-Cath-on át adott célzott intraarterialis kemoterápia.
- Port-A-Cathon át végzett kemoperfúzió.
- Seldinger módszerrel végzett kemoembolizáció, kemoterápia.
- RFTA kezelés. Percután, vagy nyitott technikával vagy, 3 db max 5 cm átmérőjű, vagy 5 db max 3 cm átmérőjű kiterjedtségben, vagy több lépésben. Elsőként resectiora kell törekedni, ha ennek feltételei nem adottak akkor RFTA-t válasszuk.

Tüdőáttét

Ha a metastasectomia általános feltételei adottak tüdőáttét esetén is szükséges annak eltávolítása. Még kétoldali kisszámú áttét esetén is szóbajön a műtét. A metastasectomiát median sternotomiából legcélszerűbb végezni, mindkét tüdőfél egyidejű exploratiójával, mert az esetek 25-30%-ában az egyoldalinak vélt áttét dacára (CT, MRI-lelet) a folyamat bilaterális. A resectio enucleatio, atípusos resectio vagy maximum lobectomia legyen. A csak pneumonectomiával eltávolítható metastasis inoperábilis. Igen ritkán recidív tüdőmetastasis műtéte is indokolt lehet, ha gondos átvizsgálással egyéb szervben nem alakult ki áttét. Inoperabilis tüdőáttétek kemoterápiája a túlélést alig befolyásolja, kivéve ha a kemoterápiával (FOLFOX, FOLFIRI ± Avastin) az áttét/ek/ műthetővé tehető/k/. Újabban izolált mellkasi chemoperfusio végezhető, az eredményesség a metastasectomia kellő radicalitásától függ elsősorban.

3.1.3.8.2. Rectumtumorok recidíváinak és áttéteinek kezelése

3.1.3.8.2.1. Perinealis, kismedencei recidíva a leggyakoribb rectumdaganat műtéte után.

Ha az első műtét resectio volt.

- Ha a recidíva valóban a bélben, intraluminalisan van, a radikalitás reményében abdominoperinealis exstirpatio megkísérelhető (reresectióra csak igen ritkán adódik lehetőség).
- Amennyiben recidív daganatot operálunk, a beteg az első beavatkozás során irradiatióban nem részesült, az a második műtét előtt feltétlenül indikált.
- Ha a recidíva a perirectumban van, és innen terjed a bélbe („jéghegy" tumor), az abdominoperinealis kiirtás megkísérelhető, de csak kivételesen végezhető kellő radikalitással.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- Ha a recidíva nem távolítható el, a passage helyi kezelésekkel (cryo, laser, elektrokoaguláció) fenntartható. Ha nem tartható fenn, tehermentesítés (anus prae) válhat szükségessé.

Ha az első műtét kiirtás volt: végbélkiirtást követő recidíva eltávolítása perinealis vagy újabb abdominoperinealis feltárásból megkísérelhető, de kellő radikalitással ritkán oldható meg.

- Ha perinealis recidíva irradiatiót követően jött létre, annak ismétlése nem vezet kellő eredményre. Ha az első műtét idején nem történt sugárkezelés az a recidíva műtéte előtt indikált.
- Napjainkban a perinealis, nem resecalható kismedencei recidivák RFTA kezelése megkísérelhető.

3.1.3.8.2.2. Máj-, tüdő-, csont-, egyéb áttétek rectumtumor esetén

Ezek kezelése, megítélése mindenben megegyezik a colontumorok recidíváinak és áttéteinek kezelésével (l. 5.1.1.-5.1.4.).

3.1.3.8.3. Inoperabilis recidív vagy áttéti colorectalis daganatos betegek kezelése

Sajnálatos módon e csoportba fog tartoznia colorectalis daganat miatt komplex kezelésen átesett betegek csaknem 50%-a. Funkcionális panaszaik belgyógyászati tüneti kezelése mellett igen fontos a betegek fájdalommentességének biztosítása, amelyet egyre több helyen működő „painclinic" igénybevételével (MST, epidural canul, sacralis phenol, tr. coeliacus-blokád stb.) végzünk. Az alakulóban lévő hospice szolgálat a betegek hátralévő idejének méltósággal, emberséggel való eltöltésében segíthet.

Az utóbbi években a csak máj (vagy tüdő) irresecabilis áttéteivel rendelkező betegek egy része korszerű gyógyszeres kezeléssel (FOLFOX vagy FOLFIRI ± bevacizumab) műthetővé tehető, és a sikeres R0 metastasectomiát követően hosszútávú túlélővé válhat.

3.1.3.8.4. Az anus daganatok relapsus kezelése

3.1.3.8.4.1. Primer tumor

- Ha a primer tumor lokális kimetszés és adjuváns kezelés után recidivál, , s a recidíva mérete és helyzete, illetve kiterjedése engedi, megkísérelhető az újabb lokális eltávolítás. Ha kimerítettük az adjuváns kezelési lehetőségeket (radioterápia + kemoterápia) annak újabb ismétlése kevés eredménnyel kecsegtet, nem javasolt.
- Ha a recidíva nem alkalmas újabb lokális eltávolításra, abdominoperinealis kiirtást kell végezni.
- Ha a primer tumor abdominoperinealis kiirtás után mutatkozik, annak eltávolítását vagy perinealis, vagy újabb abdominoperinealis feltárásból meg lehet kísérelni.

3.1.3.8.4.2. Metasztasisok

A közvetlen nyirokcsomó-régiókban kialakult metastasisok

- Inguinoiliacalis lokalizációban inguinoiliacalis block Rob-feltárásból.
- Retroperitonealis manifestatio esetén sebészi interventióra lehetőség nincs.

Távoli szervmetasztasis

- Ha a primer tumor nem recidivált, s monolokalizált áttétről van szó (vagy csak máj, vagy csak tüdő), valamint a beteg teherbíró képessége megengedi, az áttét eltávolítása javasolt.
- Bármely más lokalizációjú metastasis vagy többszörös távoli áttét esetén annak sebészi megoldása nem jön szóba.
- Melanoma esetén távoli metastasis miatt sebészi beavatkozást nem végzünk.
- Metastasis esetén, ha az a kemo-radioterápiát követően jött létre, annak ismétlése értelmetlen, mert érdemleges eredménnyel nem jár.

3.2. Neodajuváns és adjuváns kezelések:

3.2.1. Sugárkezelés

Colontumorok ellátásában a radioterápia rutin eljárásként jelenleg nem javasolt.

3.2.1.1. Rectumtumorok sugárkezelése

Rectumtumorok ellátásában a radioterápia igen nagy jelentőséggel bír. A rectum tumorok ellátásában a sugárkezelés indikációja preoperatív, posztoperatív és palliatív lehet. A legrégebben elfogadott NIH konszenzus alapján a rectum tumorok műtétet kiegészítő sugárterápiás kezelése posztoperativ. A konszenzus óta a preoperativ sugárkezeléssel végzett randomizált vizsgálatok alapján a neoadjuváns sugárkezelés tudományos bizonyítékokkal alátámasztott egyenértékű alternatíva. Eddig két randomizált vizsgálat hasonlította össze a preoperatív kemoradiációt a posztoperatív kemoradiációval. A vizsgálatok túlélésben nem találtak különbséget, de a mellékhatások aránya a preoperatív kemroadiáció esetén szignifikánsan kedvezőbb volt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.1.1.1. Preoperativ irradiatio

Célja: korai stadiumban a localis recidiva arány csökkentése + a tumor „devitalizálása". Előrehaladott stadiumban: az előbbiek mellett a stadium redukció

A preoperatív irradiatio a randomizált vizsgálatok alapján különböző technikával végezhető. Az indikáció felállításához teljes körű staging vizsgálatok szükségesek, különös tekintettel a lokális és regionális terjedésre. Preoperativ irradiatio jelenlegi ismereteink szerint kizárólag külső sugárkezeléssel végezhető, brachyterápia csak klinikai vizsgálat keretében alkalmazható.

3.2.1.1.2. Rövid preoepratív irradiatio

Olyan rectum tumorok esetében alkalmazható, melyeknél nincs szükség a daganat megkisebbítésére (downstaginre). Ennek megfelelően alkalmazása T1-2 N0, valamint kismértékű perirectális terjedést mutató T3 daganatoknál javasolható. A sugárkezelés dózisa 5x5 Gy, kizárólag lineáris gyorsítóval, nagyenergiájú fotonnal, három-dimenziós besugárzástervezés alapján, három, vagy többmezős technikával. A mező felső határa nem haladhatja meg az LV. csigolya tetejét. A nem megfelelő technika a betegek sugárkezeléshez kapcsolódó mortalitását jelentősen növeli. A műtétet a sugárkezelést követően 3 napon belül javasolt elvégezni. Evidenica szinje erős:

3.2.1.1.3. Hosszú preoperatív irradiatio

T3-4 N0, és nyirokcsomó pozitív esetekben javasolt. A sugárkezelés minimálisan effektív dózisa a metaanalízisek adatai alapján 30 Gy, bár tekintettel arra, hogy a pre- és postoperativ (sandwich, split) sugárkezelés végzése nem javasolt, érdemes magasabb dózist választani. A műtét a sugárkezelés befejezése után 4-8 hét között javasolt.

3.2.1.1.4. Neoadjuváns kemoradiáció

Az Egyesült Államokban T3-4 N0 és nyirokcsomó pozitív esetekben a neoadjuváns kemo-radiáció a standard kezelés része. Európában a gyakorlat változatos, nincs egységes ajánlás. Kemoradiáció a választandó kezelési forma abban az esetben, ha jelentős downstaging szükséges (kiterjedt T3, semifixált tumor, kiterjedt nyirokcsomó metastasisok), illetve ha a daganat primeren irresecabilis. A dózisi 45-54 Gy, napi 1,8 Gy frakciókkal, nagyenergiájú fotonnal, három-dimenziós besugárzástervezés alapján. A beteg párhuzamosan 5FU kemoterápiás kezelést kap. Az 5FU-t (folinsavval vagy anélkül) célszerű tartós infúzióban adni. A műtét végzése 4-8 héttel a sugárkezelés után javasolt. Primeren irresecabilis esetben a rezekabilitást a sugárkezelés után 6-8 héttel érdemes legkorábban újra értékelni. Radio- illetve chemo-radioterápia esetén igen jelentős stadium-reductio alakulhat ki. Ennek mértékét RCRG (ractal-cancer-regression-grade) szerint sorolhatjuk be.

- RCRG I = teljes regressio ill. tu residum csak nyomokban
- RCRG II = Kp. Fokú regressio
- RCRG III = nem jelentős regressio

Mivel ezek a besorolások csak a műtéti resecatum szövettani vizsgálata alapján állíthatók fel, még klinikailag I-es RCRG esetben sem tanácsos a műtéttől eltekinteni.

3.2.1.1.5. Postoperativ irradiatio

A műtét típusától függetlenül T3 N0, vagy bármely T, nyirokcsomó pozitív esetben postoperativ sugárkezelés szükséges. Tekintettel arra, hogy a fenti stádiumokban kemoterápiás kezelés is javasolt, a gyakorlatban postoperativ kezelésként csak kemoradiáció végzendő, ha a kemoterápiás kezelésnek nincs ellenjavallata. Jelenleg a sugárkezelés az adjuváns kemoterápiás kezelés közepén javasolt (pl. 3-4 ciklus folyamatos 5FU kezeléssel, vagy a 4-8. DeGramont kezeléssel párhuzamosan). A sugárkezelés dózisa 50,4 Gy napi 1,8 Gy frakciókkal, nagyenergiájú fotonnal, három-dimenziós besugárzástervezés alapján. Abdominoperineális exstirpatio után a perineális heg a céltérfogat része.

Lokális kimetszést követően T1 nagyságrendű daganatnál lokális irradiatio végezhető, HDR AL technikával, 5x5 Gy dózissal az applikátor felszínétől számított 5 mm-re. T2 daganat esetén a lokális kezelést percutan kismedencei sugárkezeléssel is ki kell egészíteni, 40-45 Gy dózissal.

3.2.1.1.6. Definitív/palliatív irradiatio

Amennyiben a beteg állapota lehetővé teszi és a várható élettartam megfelelően hosszú, palliativ kemoradiáció javasolt. A sugárkezelés dózisa 50,4 Gy, nagyenergiájú fotonnal, három dimenziós besugárzástervezés alapján, párhuzamos 5FU kemoterápiás kezelés mellett. Ezt követően boost kezelés adása javasolt. Alsó-középső harmadi tumorok esetén intrarectális boost HDR AL kezelés formájában, AL kezelés számára nem elérhető daganatok, vagy nagyméretű residuum esetében konformális külső besugárzással. Az AL kezelés javasolt dózisa 3x5Gy/5 mm. A percutan boost dózisa a besugarazandó térfogattól függ, 60 Gy-nél magasabb összdózis leadása az ép szövetek védelme miatt általában nem lehetséges. Amennyiben a beteg kemoterápiás kezelésre nem alkalmas, a sugárkezelés önállóan is végezhető.

Amennyiben a beteg általános állapota az intenzív kezelést nem teszi lehetővé palliativ hypofrakcionált sugárkezelés javasolt megavoltos sugárforrással, 10-12x3, vagy 5x4 Gy dózissal.

3.2.1.1.7. Evidenciák

Adjuváns sugárkezelés: evidencia szintje I.: erős evidencia:
Rövid preoperatív irradiatio. Evidenica szinje I.: erős evidencia:
Hosszú preoperativ irradiatio: Evidenica szinje I.: erős evidencia
Posztoperativ kemoradiáció: Evidenica szinje I.: erős evidencia
Preoperatív kemoradiáció: Evidenica szinje I.: erős evidencia:
(31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.1.2. Sugárkezelés anus daganatok esetén

Tekintettel arra, hogy az anusdaganatok elsődleges kezelése a kemo-radiáció a sugárkezelés indikációja gyakorlatilag csak definitív és palliatív. Ritkán, lokális kimetszés után postoperativ helyi sugárkezelés adható.

3.2.1.2.1. Definitív kemo-radiáció

A legáltalánosabban elterjedt protokoll az EORTC által kidolgozott kezelési forma, mely sugárkezeléssel párhuzamosan alkalmazott 5FU-MMC kezelést tartalmaz. Amennyiben MMC nem adható, 5FU- Platina kombináció alkalmazható. A sugárkezelés dózisa T1 N0 daganatok esetén 45-59 Gy között van, napi 1,8 Gy frakciókkal. Amennyiben a daganat 45 Gy-nél nem regrediál megfelelően a dózist 55-59 Gy-ig szükséges emelni. T1 N0 daganatoknál az inguinalis régiót nem szükséges besugarazni.

T2-4 és nyirokcsomó pozitív daganatok esetében a sugárkezelés összdózisa 55-59 Gy. A céltérfogat 45-50,4 Gy dózisig magában foglalja mindkét oldali inguinat és az alsó kismedencei nyirokrégiókat. Ezt követően a további kezelés szűkített mezőkből folyik tovább, ingiunalis nyirokcsomó érintettség estén a primer tumorra és a nyirokrégióra, negatív nyirokcsomók esetén a primer tumorra. A kiegészítő kezelés a primer tumorra daganat kiterjedésétől függően percutan illetve HDR AL boost kezelés formájában végezhető 5Gy/5 mm dózissal. A frakciók száma a percutan dózistól függően 2-4. Evidencia szintje I., erős evidencia

3.2.1.2.2. Postoperativ irradiatio

Lokális kimetszést követően postoperativ HDR AL kezelés alkalmazható 5x5Gy/5mm dózissal.

Tekintettel arra, hogy az anustumorok primer kezelése a kemo-radiáció, abomino-perineális exstirpatio (APR) utáni postoperativ sugárkezelésre nincs ajánlás. Amennyiben mégis primeren APR történik az adjuváns kezelést egyénileg kell mérlegelni, alkalmazása T3-4 és nyirokcsomó pozitív esetekben javasolt. Evidencia szintje: érdemi evidencia nincs.

3.2.1.2.3. Palliativ irradiatio

Rossz általános állapotú betegeknél, előrehaladott betegségben rövid hypofrakcionált palliatív külső sugárkezelés, illetve lokális HDR AL kezelés végezhető. Evidencia szintje: érdemi evidencia nincs.

3.2.2. Kemoterápia

Alkalmazható neoadjuváns (rectum daganatok) vagy adjuváns formában. Ma már nem az a kérdés, hogy érdemes-e, kell-e colorectalis daganatos beteget kemoterápiával kezelni, hanem az, hogy mikor és milyen kezelést adjunk.

3.2.2.1. Colontumorok

Amennyiben a korrekt stadiumbesoroláshoz nincs kellő számu nyirokcsomóról (12 db) információ, - csak 3-4 nyirokcsomó vizsgálat - akkor helyesebb a beteget 1 stadiummal feljebb sorolni, és annak megfelelően kezelni.

I. Stadiumban (Dukes A B_1, T_{is}, T_1 - T_2 - N_0 M_0) kezelést nem igényel.

II. Stadium (Dukes B_2, T_3 N_0 M_0

Stadium kötelező kezelést nem igényel ilyen esetekben az adjuváns kemoterápia egyéni mérlegelés kérdése.

Magas kockázatú esetekben azonban az utókezelés ajánlott.

Magas kockázatúnak számít, ha a tumor elzáródást, perforációt, környezeti terjedést mutat, szövettanilag differenciálatlan, aneuploid, magasabb S-fázisú, nyirokér inváziót mutat, magasabb markar értékekkel bír, vagy a beteg fiatal életkorú. Gunderson-Sasin T_4 M_0 = Dukes B_3.(I.Chau , D. Cunningham, 2006, Gray RG, Barnwell J, Hills R et al. QUASAR, 2004, B evidencia)

Adjuváns lehetőségek:

- Tartós infúziós 5-FU ± Folinsav. Az adjuvans FOLFOX kezelés csak III. stadiumu colon carcinomában van törzskönyvezve. (lásd.III. stadiumnál)

III. Stadium (Dukes C , T_{1-3}, N_{1-2} M_0)

Ebben a sátiumban adjuváns kezelés feltétlenül szükséges.

Ajánlható standardkezelés.

1. Oxaliplatin tartós infúziós 5-FU és folin savval (FOLFOX protokoll) (de Gramont, et al MOSAIC, N. Wolmark et al. NSABP C-07, A evidencia)
2. tartós infúziós 5-FU ± folinsav (Andre T et al.2003, Köhne C-H et al. 2003, Poplin EA et. al 2005)
3. Xeloda monotherápia (Twelves C et al. 2005), X-ACT Study A evidencia

Adagolási technikák:

deGramont protokoll vagy annak egyszerűsített változata, vagy AIO protokoll, vagy
5-FU hosszú infúziós formában.
A korábban standardként használt Mayo és Roswell-Park bolus FUFA kezelés ma már korszerűtlen, és nem ajánlott.
Az adjuvans kezelés időtartama 6 hónap, melyet az operációt
követő 8 héten belül kell elkezdeni.

4. E. Van Cutsem et al. PETACC 3: Irinotecan hatékonysága III. stadiumban nem igazolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A vastag és végbél rák áttéteinek és recidiváinak gyógyszeres kezelése.
IV. Stadium (Dukes D, T_{1-4} N_{1-3} M_1)
Máj áttétek esetén
Syncron előforduláskor, ha a tumor és az áttét(ek) radikálisan eltávolíthatók:
- tartós infúzióban: - fluorouracil ± folin sav (de Gramont A et al. 1997)
  fluoroulacil + folin sav + oxaliplatin
  (de Gramont A et al. 2000, Rothenberg ML et al. 2003)
  fluoroulacil + folin sav + irinotekán
  (Douillard JY et al 2000)
- Kardialisan érintett betegeknek bolusban Ralti trexed adható.
- Loco-regionalisan: 5- fluoro - 2 - deoxi uridin (elsősorban nem resecalható esetben)
- Per os: fluoropyrimidin (capecitabine vagy UFT + oralis folin sav)
  (Twelves C. 2002)

Tüdőáttétek esetén:
Sincron esetben műtét, majd kezelés a májmetasztáziséhoz hasonlóan.
Egyéb localizációban ugyancsak a fentiekhez hasonló kezelés.
Irresecabilis áttétek esetén akár sincron akár metakron:
- 5- FU + folin sav + irinotecan
- 5- FU + folin sav + oxaliplatin

Recidiváló colorectalis daganatok gyógyszeres kezelése.
Operábilis esetben mind a recidivát, mind a metastasist el kell távolítani
Ha az első műtét után nem volt kemoterápia:
5 FU + folin sav (tartós infusióban vagy bolusban)
5 FU + folin sav + irinotecan
Inoperábilis esetben:
Ha előtte nem volt kemoterápia, vagy fél évnél régebben volt
5 FU +- folin sav tartós infusióban irinotecannal vagy oxaliplatinnal kombinálva, vagy FOLFIRI + bevacizumab (Avastin), Hurwitz H et al. 2004. jun., 2005. May A. evidencia.
másod választás esetén a kezelés tartalmazzon irinotecant vagy oxaliplatint, az első választtású kezeléstől függően. Az első választású irinotecannal szemben kialakult rezisztencia EGFR pozitív tumor esetén cetuximab irinotecanhoz adásával áttörhető. (Chong G. 2005., Cunnigham 2004 A.evidencia)

3.2.2.2. Rectum daganatok

Kezelése a colon tumorokéval lényegében megegyező.
Főként rectum daganatok esetén alkalmazott neoadjuváns radio-kemoterápia esetén, a kemoterápia az alábbiak szerint javasolt.
A sugárkezelés kezdetén 375 mg/m^2 5-FU tartós infusióban
A sugárkezelés végén 375 mg/m^2 5-FU tartós infusióban
(a kemo-radioterápiás előkészítés a műtéti szövődmények előfordulását néhány%-kal fokozza).

3.2.2.3. Kemoterápia anus daganatok esetén

3.2.2.3.1. Gyógyszer kombinációk
Laphámcarcinoma esetén

Mitomycin-C (MMC)	10 mg/m^2	1. nap iv.
5-FU	1000 mg/m^2	1-4 nap iv.

A ciklust 3x ismételjük havonta.
Melanoma esetén
DTIC 4-6 széria 200 mg/nap 1-5 napig
A ciklust 6x ismételjük havonta.
Recidívák esetén felmerülő kombinációk: BOM (Bleo-, VCR), CDDP SFU.

3.2.2.3.2. Primer kezelés
Primer tumor
Tis Elégséges a lokális excisio és adjuváns kezelés.
T1, T2 Az anusdaganatok ellátására posztoperatív céllal lokális besugárzás (1921r HDR-AL készülékkel 2-4 frakcióban) + pertutan telekobalt besugárzás (tangentialis mezőből, javasolt. A pertutan besugárzás dózisa a választott technikától, illetve az előzetes intracavitalis sugaras kezeléstől függően 30-40 Gy dózisú.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T3-T4 Abdominoperinealis kiirtást kell végezni (laphámcarcinoma, adenocarcinoma, differenciálatlan carcinoma esetén), majd radioterápia (pertutan irradiatio), illetve kemoterápia.

Regionális áttétek

NO A felső canalis analisban levő daganatok esetén, minthogy ezek nagy többsége adenocarcinoma, s a kismedence irányába nyirokdrenált, inkább törekszünk az en block dissectióra mint radikális megoldásra.

N1-N3 Bármely T mellett kiterjesztett műtétet vagy abdominoperinealis kiirtást, vagy excisiót (ha a T stádium engedi) és inguinalis blockdissectiót kell végezni + adjuváns kezelést a szövettani típustól függően.
Inguinalis érintettség esetén a lágyékok 30-40 Gy összdózisú palliatív telekobalt besugárzása javasolható. Prophylacticus inguinalis irradiatiót nem végzünk. Melanoma malignum esetén sugaras kezelés egyéni mérlegelés alapján indikálható.

Távoli metastasis

M0 I Obszerváció

M1 (unilokalizált) Távoli áttét esetén a tumor radikális lokális megoldása, majd adjuváns kezelés. 2-3 hónap elteltével, ha egyéb áttét nem alakult ki és a lokálisan recidíva nem mutatkozik, a metastasis egyedi mérlegelés alapján eltávolítható, ha az alapszövettani típus **nem** melanoma. Ha lehetőségünk van rá, megkísérelhető adjuváns kezelés (akár kombináltan)-alkalmazása fakultatív.

3.2.3. Immunterápia

Első választásként az anti-VEGF bevacizumab (Avastin) irinotecan + 5-FU-FA-val (FOLFIRI) kombinálva, vagy 5-FU ± FA-val kombinálva. Irinotecan után, rezisztencia kialakulása esetén irinotecan + cetuximab (Erbitux) alkalmazásával az irinotecan elleni rezisztencia leküzdhető. A cetuximab monoklonális anti-EGFR antitest.

3.2.4. DCPO terápia

A dentriticus sejtek (DC) elsőrendű antigénbemutató sejtekként az elsődleges immunválasz leghatékonyabb elindítói. A betegből vett DC sejtek saját keringő vérből felveszik és feldolgozzák a betegből vett tumort s az immunsejteknek bemutatják az így kapott antigéneket. A DC-k aktivációja képessé teszi őket a sejtek immunitás beindítása. A DC sejtek in vitro stimulálhatók, a tumor-onkolizatummal összehozva a DC-sejtes processzálják a tumorszövetet. Ezeket vénásan visszaadva jelentős tumor ellenes immunválasz várható. 4-6 x havonta, ismételve kapják a betegek. Egyelőre nem tekinthető rutin kezelésnek.

IV. Rehabilitáció

A colorectalis daganatos betegek daganatellenes gyógykezelése során megkezdendő és azt követően végzendő rehabilitációs teendőket külön irányelvek foglalják össze.

V. Gondozás

Posztoperativ gondozás, utánkövetés

Cél:

- a recidívák és metasztázisok korai felfedezése,
- a második tumor felismerése (colon, mamma, uterus),
- a beteg lelki és medicinális gondozása,
- a therápia irányítása,
- sztóma terapia,
- dokumentáció, kórlefolyás, túlélés statisztikai értékelése,
- a kontroll legfontosabb eszköze a CEA vizsgálat,
- emelkedett CEA érték progressziót jelez **(„B" szintű evidencia)**
- további vizsgálatok: colonoscopia, UH, CT és mellkas rtg.
- a CRC esetében a follow up során felfedezett és időben eltávolított technikailag operálható stádiumban észlelt lokális recidívák és/vagy távoli metasztázisok eredményes kezelése jó túlélési kilátásokkal járhat
- a betegek ellenőrzése rendszeres időközönként - posztop. első két évben 3-6 havonta - végzett laboratóriumi, hasi UH és mellkas rtg. vizsgálatokkal történik, amit táblázatban foglaltunk össze .
- emelkedett marker érték és negatív hagyományos képalkotó leletek esetén PET-CT indokolt
- kismedencei gáti recidiv / hegesedés célzott aspiratióval sem eldönthető esetében is indolkolt a PET-CT vizsgálat

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Colontumor műtéte utáni kontrollvizsgálatok

Vizsgálat	Hónapok											
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48
Anamnézis (étvágy testtömeg, fájdalom, passage)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fizikális vizsgálat (has, hegek, tüdő)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Laborvizsgálat (CEA, CA-50, CA19-9y. GT, széklet, vér)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mellkas-röntgenvizsgálat		+		+		+		+		+		+
UH / CT / MR		+		+		+		+		+		+
Irrigoszkópia/endoszkópja				+				+		+		+

Rectumtumor műtéte utáni kontrollvizsgálatok

Vizsgálat	Hónapok											
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48
Anamnézis (étvágy testtömeg, fájdalom, passage)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fizikális vizsgálat (has, hegek, tüdő)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Laborvizsgálat (CEA, CA-50, CA19-9y. GT, széklet, vér)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mellkas-röntgenvizsgálat		+		+		+		+		+		+
UH		+		+		+		+		+		+
Irrigoszkópia/endoszkópja				+				+		+		+
Kolonoszkópia (resectió)		+		+		+		+		+		+
Kismedencei CT/MR		+		+				+		+		+

5 év után évente egy alkalommal végezzük az ellenörzéseket, ideális körülmények között tartósan.

Polypectomia után

Ha a beavatkozást nem követi resectio, polypektomia után 3 évvel, minden újabb polípektomia után újra 3 évvel endoscopos kontrollt kell végezni. Adenoma mentes vizsgálatok után 5 évvel elégséges az ellenőrzés. 2 db-nál több polypus fennállása illetve eltávolítása után, valamint 60 életév felett a metachron polyp képződés valószínűsége nagyobb. Kemo prevencio is igénybe vehető: acidum acetylsalycilium, sulindac, COX-2 gátlok (NOSAID), de az átlag populációnak ne adjuk.

Ettől eltérő követés is elfogadható, de a rendszeres ellenőrzésen van a hangsúly.

Gyulladásos bélbetegségek

Colitis ulcerosa és Crohn-colitis esetén is évenkénti koloncszkópia és többes (minden colonszakaszról) biopsia szükséges, a rendszeres gastroenterologiai gondozás keretében.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. Évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Corman ML, Allison SI, Kuehne JP: Handbook of Colon and Rectal Surgery. Lippincott Williams and Wilkins Co. Philadelphia, 2002.
2. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, et al.: Population-based audit of colorectal cancer management in two UK regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. Br J Surg 1997, 84:1731-1736.
3. Slattery ML, Curtin KP, Edwards SL, Schaffer DM. Plant foods, fiber, and rectal cancer. Am J Clin Nutr. 2004, 79: 274-81.
4. Telford JJ, Saltzman JR, Kuntz KM, Syngal S: Impact of preoperative staging and chemoradiation versus postoperative chemoradiation on outcome in patients with rectal cancer: a decision analysis. J Natl Cancer Inst 2004, 96: 191-201.
5. Besznyák I. (szerk.): Sebészi onkológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997.
6. Dukes CE: The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bact 1932, 35: 323-332.
7. Deutsch AA, Zelikovski A, Sternberg A, Reiss R: One-stage subtotal colectomy with anastomosis for obstructing carcinoma of the left colon. Dis Colon Rectum 1983, 26: 227-230.
8. Halevy A, Levi J, Orda R: Emergency subtotal colectomy. A new trend for treatment of obstructing carcinoma of the left colon. Ann Surg 1989, 210: 220-223.
9. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH.: The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982, 69: 613-616.
10. Heald RJ, Ryall RDH.: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986, 2: 1479-1482.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

11. Buess G, Mentges B, Manncke K et al.: Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer. Am J Surg 1992, 163: 63-70.
12. Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Bernward U: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision. Karger. Basel. 1998.
13. Salum MR, Wexner SD: Laparoscopic colorectal surgery. In: Beynon J, Carr ND eds: Recent advances in coloproctology. Springer, London, 2000. pp. 31-49.
14. Withers HR, Haustermans K: Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004, 58: 597-602.
15. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, Ichikawa Y, Ike H, Ooki S, Togo S: Results of surgical treatment for multiple (>/=5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. Langenbecks Arch Surg 2004, 389: 114-121.
16. Muto T, Bussey H J and Morson B C: The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer, 36:2251-2270, 1975
17. Stryrer S J, Wolff B G and Culp C E: Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterolgy, 93:1009-1013, 1987
18. Mueller J D, Bethke B and Stolte M: Colorectal de novo carcinoma: a review of its diagnosis, histopathology, molecular biology, and clinical relevance. Virchows Arch., 440:453-460, 2002
19. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. Eds : S. R. Hamilton and L.A. Aaltonen. IARC Press, Lyon, 2000
20. Powell S M: Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan T M, Hamilton S R, Thibodeau S N, Vogelstein B, and Kinzler K W: APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. Nature, 359:235-237, 1992
21. Breivik, J.; Meling, G. I.; Spurkland, A.; Rognum, T. O. and Gaudernack, G.: K-ras mutatation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. Brit. J. Cancer, 69:367-371, 1994
22. Kane M F, Loda M, Gaida G M, Lipman J, Mishara R, Goldman H, Jessup J M and Kolonder R D: Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res., 57:808-811, 1997
23. Tulassay Zs (szerkesztő): A vastagbélrák megelőzése és kezelése. In: Szentirmay Z és Csuka O: A vastagbélrák molekuláris patológiája. 31-62. old. Springer, 2004
24. A tápcsatornából vett diagnosztikus szövetminták kórszövettani feldolgozása. A Pathologus Szakmai Kollégium Módszertani levele.
25. Ribic C M, Sargent D J, Moore M J, Thibodeau S N, French A J, Goldberg R M, Hamilton S R, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd L E, Tu D, Redston M Gallinger S: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N. Engl. J. Med., 349:247-257, 2003
26. Lynch H T and de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 348:919-932, 2003
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. V.I. 2007.
28. Pignon et al. Lancet 2001;358:1291-1304
29. Kapitijn E et al. N Engl J Med. 2001 Aug 30;345(9):638-46 Bujko et al. Radiother Oncol 72(1)15-24 2004 Folkesson J. et al. J Clin Oncol 23: 5644-50. 2005
30. Camma C et al. JAMA. 2000 Aug 23-30;284(8):1008-15.
31. Douglass HO et al. New Engl J Med 315:1294-1299, 1986.,
32. Krook JE et al. New Engl J Med 324:709-715, 1991.,
33. Tveit KM et al. Br J Surg 84:1130-1135, 1997.,
34. Wolmark N et al. J Natl Cancer Inst 92:388-396, 2000.,
35. Fisher B et al. J Natl Cancer Inst 80:21-29, 1988.
36. Sauer R et al. N Engl J Med 2004;351:1731-1740,
37. Bosset JF et al. N Engl J Med. 2006 Sep 14;355(11):1114-23.
38. Gerard JP et al. J Clin Oncol 2006 Oct 1;24(28):4620-5
39. Lancet 1996 348:1049-54, J Clin Oncol 1997 15(5) 2040-49,
40. J Clin Oncol 1996 14 (9) 2527-2539)

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a cutan lymphomák ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Bőr és Nemikórtan, Pathológiai, Radiológiai Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZengedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozá-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

sokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A szakmai ajánlások leírása

2.1. Általános elvek

A cutan lymphomák heterogén T- és B-sejtes non Hodgkin lymphoma formák, melyeknél a malignus sejtek primeren, vagy másodlagosan a bőrt infiltrálják.

A primer cutan lymphoma fogalma olyan cutan T- vagy B-sejtes lymphomát jelöl, melynél a diagnózis felállításának időpontjában exracutan (nyirokcsomó, belsőszervek) érintettség nem igazolható. A primer cutan lymphomák klinikai lefolyásukat, prognózisukat tekintve jelentősen különböznek a histológiailag hasonló nodális formáktól.

A CL a gasztrointesztinalis lymphomák után a második leggyakoribb extranodalis non Hodgkin lymphoma, az incidencia kb. 0,5-1/100000 lakos.

2.1.1. Klasszifikáció-WHO-EORTC (2004)

T sejtes és NK sejtes lymphomák	**B sejtes lymphomák**
Mycosis fungoides Mycosis fungoides variansok és altipusok - folliculotrop MF - pagetoid reticulosis - granulomatosus slack skin	Primer cutan marginal zona B sejtes lymph. Primer cutan follicularis lymph. Primer cutan diffuz nagy sejtes lymph, leg type Primer cutan diffuz nagy B sejtes lymph., egyéb - intravascular nagy B sejtes lymph.
Sezary syndroma	**Precursor haematológiai neoplasmák** - CD4+/CD56+ haematodermic neoplasma, (blast NK sejt lymph.)
ATLL	
Primer cutan CD30 + lymphoprolif. - primer cutan anaplasticus nagy sejtes lymph. - lymphomatoid papulosis	
Subcutan panniculitis-like T lymph.	
Extranodal NK/T lymph, nasal type	
Primer cutan perif. T sejtes lymph, unspec. - primer cutan agresszív epidermotrop CD8+ T lymph. (prov.) - cutan γ/δ T lymphoma (prov.) - primer cutan CD4+ kis/kp pleomorph T lymph. (prov.)	

2.1.2. A leggyakoribb klinikai kórformák

2.1.2.1. Cutan T sejtes lymphomák (CTCL)

A leggyakoribb klinikai variánsok a Mycosis fungoides /MF/ és a Sezary syndroma /SS/. Extranodalis, érett T sejtek (CD3+/ CD4 + kis/közepes, cerebriform magvú) malignus klonalis proliferációja, kifejezett epidermotropizmussal.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.2.1.1. Mycosis fungoides /MF/ klinikai tünetei:

Évek, évtizedek alatt progrediáló foltok, plakkok, végül tumorok kialakulásával jár. A korai stádiumban különböző nagyságú, alig beszűrt, gyulladt, enyhén hámló, hyper, vagy hypopigmentált foltok, plakkok jellemzik, a folyamat progressziójával a plakkok beszűrődése fokozódik, végül az ún. paradicsom tumorok alakulnak ki. A specifikus bőrtünetek elsősorban az előrehaladottabb stádiumokra jellemzőek. Gyakori a dermatopathiás lymphadenomegalia. A betegség stádiumai:

I. premycoticus stádium: alig beszűrt, felületes, hámló, ekzematiform plakkok
II. infiltratív stádium: erősebben beszűrt, gyakran karélyos lividvörös plakkok, csomók
III. tumoros stádium- rohamosan növekvő, gyorsan kifekélyesedő, livid, - ún. paradicsom tumorok

2.1.2.1.2. Sezary syndroma /SS/ klinikai tünetei:

Erythrodermával (a bőr generalizált gyulladásával, beszűrődésével) generalizált lymphadenopathiával, a perifériás vérben keringő atípusos Sezary sejtekkel (nagy, cerebriform magvú sejtek) járó klinikai forma.

MF TNM osztályozása

Bőr (T)	
T0	
T1	< testfelület 10% érintettség
T2	> 10% érintettség
T3	tumor
T4	erythroderma
Nyirokcsomó (N)	
N0	Nincs érintettség
N1	(megnagyobbodott nyirokcsomó, szövettan negatív)
N2	Klinikailag negatív, szövettan pozitív
N3	Klinikailag és szövettanilag pozitív
Visceralis érintettség (M)	
M0	Nincs érintettség
M1	Szervi infiltrátumok

MF stádium beosztása

Stádiumok	
IA	T1NOMO
IB	T2N0M0
IIA	T1-2 N1M0
IIB	T3N0-1M0
III	T4N0-1M0
IVA	T1-4N2-3M0
IVB	T1-4N0-3M1

2.1.2.2. Cutan B sejtes lymphoma (CBCL)

A **klinikai tünetek** nem olyan polymorphak, mint CTCL esetében. Többnyire lokalizált, vagy csoportos, livid-vörös, tömött csomók a jellemzők, melyek kifekélyesedhetnek. A lokalizáció jellemző: follicularis centrum lymphoma fej, nyak, felső testfél, marginalis zona lymphoma inkább törzs, diffuz nagy B sejtes lymphoma: lábszár.
A csoportba tartozó kórképek:
- Follicularis centrum lymphoma
- Diffuz, nagy B sejtes lymphoma- leg type, és egyéb
- Marginalis zóna lymphoma
- Intravascularis lymphoma

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztika

2.1. CL differenciál diagnosztika:
pseudolymphoma, egyéb bőr tumorok, (Merkel sejtes carcinoma, ritkán melanoma), szisztémás lymphomák bőrmanifesztációi, psoriasis, ekzema, erthema annulare, egyéb eredetű erythrodermák, allergoderma.

2.2. Staging vizsgálatok
Bőrtünetek értékelése, általános klinikai vizsgálat,
Perifériás vérvizsgálat, Sezary sejt meghatározás, vér kémiai vizsgálatok, LDH.
Képalkotó eljárások: mellkas röntgen, Hasi UH, Nyirokcsomó UH, CT vizsgálat szükséges a nyirokcsomó és a belső szervi érintettség kizárására,
Csontvelő vizsgálat B-sejtes formánál.
Nyirokcsomó megnagyobbodás esetén nyirokcsomó szövettani, immunhisztokémiai vizsgálata.
Mycosis fungoides korai, praemycoticus stádiumában extensiv kivizsgálás (CT vizsgálatok) nem indokolt.

III. Gyógykezelés

A primer cutan lymphomák lefolyása és prognózisa általában lényegesen kedvezőbb a nodális formákénál, ezért kezelésük is más elvek szerint kell hogy történjen. A betegség korai stádiumaiban csak bőrre irányuló kezelés (lokális steroid vagy retinoid th., rtg. irradiáció, fototerápia) ajánlott szükség esetén biológiai válasz módosító szerekkel (interferon, retinoid) kiegészítve. Polikemoterápia beállítása csak nyirokcsomó, illetve belszervi érintettség esetén, illetve előrehaladott stádiumokban indokolt. A korai agresszív kezelés a betegség gyors progresszióját válthatja ki.

3.1. CTCL kezelése
A CL-t jelenleg nem tudjuk meggyógyítani. A fotoferezis kivételével egyik kezelési formáról sem mutatták ki, hogy javította volna a túlélést a késői formákban. Általában elmondható, hogy a korai stádiumok (IA-IIA) jól reagálnak a kezelésre, bár gyógyulásról nem beszélhetünk. A késői formákban, ahol már tumorok, erythroderma, nyirokcsomó, vagy belső szervi érintettség van, rövid távú remisszió érhető el, de gyakori a kezelési eredménytelenség. A kezelési módok többsége hosszú távú remissziához, palliatív eredményekhez vezet a korai stádiumokban,

3.2. MF/SS kezelése

	„Skin directed" kezelés	**Biológiai válasz módosító kezelés**	**Kemoterápia, kisérletes kezelési módok**
IA	**Lok. corticosteroid Lok. retinoid UVB**		
IB	**Lok. corticosteroid, Lok. retinoid UVB, PUVA Kombinációs kez.**	**Interferon-alfa Retinoid**	
IIA	**PUVA Radioterápia,TSEB Kombinációs kez.**	**Interferon-alfa Retinoidok, (Bexarotene)**	
IIB	**PUVA Radioterápia, TSEB Kombinációs kez.**	**Interferon-alfa (Bexarotene),**	**Monokemoterápia: Mtx, doxorubicin, etoposid, pentostatin**
III	**TSEB, PUVA**	**EP, (Bexarotene) Interferon-alfa**	**Chlorambucil/prednisolon, Mtx, gemcitabine, pentostatin, fludarabine, doxorubicin, CHOP (antiCD52)**
IVA IVB	**TSEB**	**EP (Bexarotene) interferon-alfa**	**Mono/multikemoterápia /Nincs elfogadott séma/ (antiCD52)**

3.3. B sejtes lymphoma kezelése
A jó indulatú formáknál (marginalis zóna lymphoma, follicularis centrum lymphoma) sebészi eltávolítás, radioterápia a választandó kezelés.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Recidíváló, makacs esetekben lokális rituximab. A rossz prognozisú esetekben, szisztémás tünetek jelentkezése esetén interferon-alfa, chlorambucil, polykemoterápia (CHOP), rituximabbal.
Borrelia fertőzéssel asszociált esetben doxycyclin (200 mg/d,) 4 hétig, vagy ceftriaxone iv, 3 hétig.

3.4. A cutan lymphomák ajánlott kemoterápiás sémái

CVP - 1 napos

Cyclophosphamid	800 mg/m^2	iv.	1. nap
Vincristin	2 mg/m^2	iv.	1. nap
Prednisolon	60 mg/m^2	p.os.	1-5. nap

Ciklusismétlődés 21 naponként vagy 14 naponként.

CHOP$_{21}$

Cyclophosphamid	750 mg/m^2	iv.	1. nap
Adriamycin	50 mg/m^2	iv.	1. nap
Vincristin	1,4 mg/m^2, max.1 mg	iv.	1. nap
Prednisolon	100 mg/m^2	p.os.	1-5. nap

A ciklusok 21 naponta ismétlődnek. Kellő hatás esetén 6-10 ciklus ajánlott.

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m^2	inf.	1. nap
Cyclophosphamid	750 mg/m^2	inf.	1. nap
Doxorubicin	50 mg/m^2	iv.	1. nap
Vincristin	1,4 mg/m^2 (max. 2 mg)	iv.	1. nap
Prednisolon	40 mg/m^2	p.os.	1-5. nap

Ciklusismétlődés 21 naponként.

Fludarabin-monoterápia

Fludarabin	25 mg/m^2	iv. vagy p.os.	1-5. nap

Gemcytabin	1000 mg/m^2	infúzióban	1., 8., 21.nap

28 napos ciklusokkal.

Nagy dózisú Leukeran kezelés

Dózis: 10 mg/m^2 vagy napi 14-16 mg
Kezelési időtartam: 16-18 hét vagy 3. fokozatú toxicitás eléréséig. Közben a toxicitási fokozatnak megfelelően a dózist módosítani kell a hentenként végzett vérkép eredmény alapján

WHO toxicitási fokozatok a Leukeran toxicitás megítélésében
(kezelés előtt normális sejtszámok)

Thrombocyta szám	Hb	Granulocyta szám	toxicitási fokozat
100000	≥ 100	≥ 2 x 10^9/l	0
75-99000	95-99	1,5-1,9 x 10^9/l	1
50-74000	80-94	1,0-1,4 x 10^9/l	2
25-49000	65-79	0,5-0,9 x 10^9/l	3
< 25000	< 65	< 0,5	4

NCI irányelvek a Leukeran toxicitás értékelésében
(kezelés előtt már csökkent sejtszám esetében)

A kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenés	***Thrombocyta (toxicitási fokozat)***	***Hb***
nincs változás vagy <10%	0	0
11-25%	1	1
26-50%	2	2
51-75%	3	3
>75%	4	4

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Dózis módosítás a toxicitási fokozat szerint

Toxicitási fokozat	Leukeran dózis
0	100%
1	100%
2	50%
3	Leukeran abbahagyása
4	Leukeran abbahagyása

3.5. Cutan lymphomák sugárterápiája

3.5.1 Mycosis fungoides

- Lokalizált elváltozás: 10-30 Gy, változatos frakcionálással.
- Kiterjedt elváltozás: totál skin technikával az összdózis 30 Gy, 2 MeV energia, 2 Gy naponta, 4 frakció hetente (Level B evidencia).

3.5.2. Cutan B-sejtes lymphoma

- A gócok, plaquok, papulák kiterjedése, elhelyezkedése és mélysége változatos, általában 20x2 Gy az ajánlott dózis (Level B evidencia).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. Évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

2. A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tiszti-orvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórend-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

szerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. *Wood, G.S., Tung, R.M., Haeffner, A.C. et al.*: Detection of clonal T-cell receptor γ gene rearrangement in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). J. Invest. Dermatol. (1994) *103,* 34-41.
2. *Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., et al.*: EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood (1997) *90,* 354-471.
3. Vonderheid E, Bernengo MG, Burg G és mtsai: Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002, 46, 95-106.
4. Kuzel TM. Systemic chemotherapy for the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Dermatologic Therapy 2003, 16, 355-361
5. Wood GS, Greenberg HL. Diagnosis, staging, and monitoring of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatologic Therapy, 2003, 16, 269-275
6. 8. *Duvic, M., Apisarnthanarax, N., Cohen, D.S. et al.:* Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J. Amer. Acad. Dermatol. (2003) *49,* 35-49.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a csontrendszer daganatainak ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Ortopédiai, Nukleáris Medicina és Radiológiai Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. Az szakmai ajánlások leírása

2.1. Általános alapelvek

A csont elsődleges daganatai ritkák, az összes daganat mintegy 0,2%-át adják. A csontdaganatok jelentős része jellegzetes életkorbeli megoszlást mutat. A különböző típusú daganatok a csontrendszeren illetve adott csonton belül is predilekciós helyeken alakulhatnak ki. A jó- és rosszindulatú elváltozások szöveti szerkezete bizonyos átfedést mutathat. Ezek alapján szabálynak kell tekinteni, hogy a csontdaganatok mikroszkópos diagnosztikájához elengedhetetlen a képalkotó eljárások dokumentációjának ismerete.

2.1.1. Szövettani osztályozás

A szövettani osztályozás az Egészségügyi Világszervezet 2002-es konszenzus konferenciáján kialakított beosztáson alapul (Pathology & Genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone. Eds: Fletcher CDM, KK Unni, Mertens F, IARCPress Lyon, 2002).
A következőkben a malignus, onkológiai ellátást igénylő elváltozások kerülnek tárgyalásra. A csont-sarcomák differenciáltsági rendszerének („grading") kialakítását a többi daganathoz hasonlóan abból a megfontolásból alakították ki, hogy a szövettani megjelenés összefüggést mutat a várható prognózissal. A csont-sarcomák mátrix termelése miatt a differenciáltság megállapítása problémásabb, általánosságban elmondható, hogy a rosszabbul differenciált daganatok sejtdúsabbak, éretlenebbek, magasabb az osztódási aktivitásuk.

2.1.1.1. Porctermelő tumorok - Chondrosarcoma

A myeloma és az ostosarcoma után a harmadik leggyakoribb daganat., elsősorban felnőtt és időskorban fordul elő. Leggyakrabban a medenceöv területén alakul ki
Histologiailag hyalin porcre emlékeztető, nodularis szövetburjánzás.
A chondrosarcoma szövettani differenciáltsága prognosztikai jelentősségű, ezért ennek fokát a kórszövettani leletben fel kell tüntetni. Három lépcsős beosztás használatos:
Jól differenciált - grade I.
Közepesen differenciált - grade II.
Rosszul differenciált - grade III.

Variánsok:

2.1.1.1.1. Parostealis chondrosarcoma

2.1.1.1.2. Szekunder chondrosarcoma

Benignus chondromákból, osteochondromák porcos részéből, multiplex exostosis cartilagineából alakulhatnak ki. Jóindulatú porcelváltozás malignus átalakulásának rizikója 2-20 között változik, nagyobb a rizikó Ollier-betegség vagy Mafucci-szindróma esetén.

2.1.1.1.3. Dedifferenciált chondrosarcoma

Jól differenciált porcdaganat mellett éles határral magas malignitású, differenciálatlan sarcomás területek láthatók. A differenciálatlan rész malignus fibrosus histiocytoma, fibrosarcoma, ritkábban G3 chondrosarcoma, vagy más differenciációjú lágyrész sarcoma lehet. A porc eredet gyakran csak apró gócok alapján ismerhető fel.

2.1.1.1.4. Mesenchymalis chondrosarcoma

Elsősorban mandibulát, maxillát, csigolyákat és bordákat érintő ritka variáns, ami egy csonton belül gyakran több gócban indul. A daganatsejtek kisméretűek, kerekdedek, ritkábban orsó alakúak. A magok szabálytalanok, az osztódó formák mennyisége változatos. A differenciálatlan daganatsejtek között jól differenciált porcszigetek láthatók.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.1.1.5. Világos sejtes chondrosarcoma
Rika, low grade variáns.
2.1.1.1.6. Extrasceletalis chondrosarcoma
(Részletesen tárgyalva a Lágyrész tumoroknál.)

2.1.1.2. Osteogen tumorok - Osteosarcoma

2.1.1.2.1. Konvencionális osteosarcoma
A leggyakoribb rosszindulatú csontdaganat. Intramedullaris, differenciálatlan osteoid-képző daganat. Főleg hosszú csöves csontok metaphysisében, 90%-ban harminc éves kor alatt jelentkezik. A domináló szöveti komponens alapján osteoblastos, chondroblastos ill. fibroblastos formák különíthetők el. Ritka variáns a *multifocalis osteosarcoma*, amelynek mind fiatalkori, mind felnőttkori formája igen rossz prognózisú.
A hereditaer renoblastomás és a Li-Fraumeni-szindrómás betegek különösen veszélyeztetettek osteosarcoma kialakulására.

2.1.1.2.2. Teleangiectaticus osteosarcoma
Teleangiectaticus osteosarcoma
Gyakran patológiás törésekkel jelentkező, klinikumában a konvencionális formához hasonló daganat. A radiológiailag lyticus megjelenést a cysticus űrök idézik elő, melyeket tumorsejtek bélelnek. Szövettanilag vérzéses-necroticus vagy multicystás megjelenésű.

2.1.1.2.3. Kissejtes osteosarcoma
Tüneteiben, predilekciós helyeiben a konvenciális osteosarcomához hasonlít. Szövettanilag a daganatsejtek kicsik, kerekek, Ewing-sarcomához vagy lymphomához hasonlóak. Prognózisa a konvencionális osteosarcománál valamival rosszabb.

2.1.1.2.4. Jól differenciált centralis osteosarcoma
Ritka, az összes osteosarcoma kb. 1%-a. Benignus tumorokkal vagy tumorszerű laesiókkal könnyen összetéveszthető elváltozás. A konvencionális osteosarcománál jelentősen indolensebb kórlefolyást mutat.

2.1.1.2.5. Szekunder osteosarcoma
Ide soroljuk a radioterápia utáni, a Paget-kór, fibrosus dysplasia, osteomyelitis talaján kialakuló osteosarcomát. Prognózisuk rendszerint igen rossz.

2.1.1.2.6. Parostealis osteosarcoma
Főleg fiatalokban, a hosszú csöves csontok (elsősorban femur és tibia) juxtacorticalis régiójából indul ki. Az elváltozás a csont felszínéhez széles alappal kapcsolódik, a környező lágyrészekbe gombakalapszerűen terjed be. Szöveti szerkezetét kötőszövetes, fibroblastos alapállomány jellemzi, amelyben szabálytalan, lamellaris csontgerendák ágyazódnak be. A prognózis jó, az 5-éves túlélés 90% feletti.

2.1.1.2.7. Periostealis osteosarcoma
Fiatalokat érintő, a hosszú csöves csontok meta-diaphysisén elhelyezkedő, a csont felszínéből kiinduló tumor. A chondroid területek malignitási foka általában II. és III., ennek ellenére a prognózis relatíve kedvező. Áttét az esetek mintegy 15%-ában alakul ki.

2.1.1.2.8. Nagy malignitású csontfelszíni osteosarcoma
Elsősorban hosszú csöves csontok diaphysisét, diaphysis-metaphysis határát érintő, ritkán előforduló daganat. Szöveti szerkezete és biológiai viselkedése a konvencionális intramedullaris osteosarcomával azonos. A prognózist elsősorban a kemoterápiás érzékenység határozza meg.

2.1.1.2.9. Extraossealis osteosarcoma
(Részletesen tárgyalva a Lágyrész tumoroknál.)

2.1.1.3. Ewing-sarcoma/Primitív neuroectodermalis tumor (PNET)
A két elváltozás klinikai jellegzetességében, morfológiailag és citogenetikailag is rokon. Leggyakrabban gyermek és serdülőkorban fordul elő, 30 éves kor után ritkán alakul ki. Predilekciós helyei a hosszú csöves csontok, de bármely csontban előfordul és gyakran szisztémás tünetek kialakulásával jár együtt. A csontvelőből kiinduló malignus, szövettanilag igen sejtdús tumor. Jellegzetes a t(11;22) (q24;q12), valamint a t(21;22) (q24;q12) kromoszómák

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

transzlokációja, ami az esetek kb. 85%-ában mutatható ki, és a MIC2 gén overexpressziója. A mai álláspont szerint a Ewing-sarcoma a neuroectodermalis tumor azon formája, amelyben a neuroecrodermalis differenciáció szegényes.
Fontos prognosztikai faktor a sátium és az anatómiai elhelyezkedés. Prognosztikai értékű az EWS/ETS fúziós gének státusza is.

2.1.1.4. Primer csontlymphomák

A jellegzetesen csontokat érintő plasmocytoma kivételével a „Malignus lymphomák" fejezetre utalunk.

2.1.4.1. Myeloma (plasmocytoma)

Leggyakrabban 50 és 80 éves kor között fordul elő. Lehet monoossealis, de gyakrabban multiplex csontérintettséggel járó neoplasticus plasmasejt-szaporulat (myeloma multiplex), amelyben két-, ill. többmagvú atípusos plasmasejtek is megjelennek. Jellegzetesek a Russel-testek, az amiloid jellegű anyag felszaporodása és a szérumban vagy vizeletben is megjelenő monoclonalis immunglobulin könnyűlánc szekréciója.
Általában kezelésre rezisztens kórkép.

2.1.1.5. Óriássejtes tumor

Felnőttkori daganat, amelynek predilekciós helye a csöves csontok epiphysise. Mikroszkóposan többmagvú, osteoclastokhoz hasonlító óriássejtek diffúz burjánzása látható, amelyek között mononuclearis sejtek helyezkednek el. Az óriássejtes tumorok döntő többsége benignus, azonban előfordulhatnak lokálisan agresszív, vagy akár metasztatizáló formák is. A dedifferenciált óriássejtes tumorban magas malignitású sarcoma alakul ki. A differenciál diagnosztikában meg kell említeni a hyperparathyreoidismussal összefüggő óriássejtes reparatív granulomát („barna tumor", ami szövettanilag nem minden esetben különíthető el az óriássejtes tumortól), valamint az aneurysmalis csontcystát.

2.1.1.6. Chordoma

Általában felnőttkorban jelentkező intermedier malignitású ritka daganat, amely kizárólagosan a gerincoszlop tengelyében, a spheno-occipitalis régiótól a sacrococcygealis régióig jelentkezhet. Szövetileg jellemző a nyákos alapállomány és a vakuolizált sejtek jelenléte. A daganat prognózisát a primer laesio teljes **eltávolíthatósága szabja meg. A** *dedifferenciált* formában második komponensként magas malignitású sarcoma jelenik meg.

2.1.1.7. Adamantinoma

Elsősorban a tibia diaphysisében kialakuló, a második és harmadik évtizedben előfordulási halmozódást mutató daganat. Különlegességét az adja, hogy intraossealis elhelyezkedése ellenére epithelialis differenciációt mutat. Szövettanilag a fogak ameloblastomájához hasonlít. Az elváltozás az alacsony malignitású tumorok közé tartozik, relatíve gyakori recidíva-készség mellett áttétképző esetek is ismertek.

2.1.1.8. A csontok malignus éreredetű daganatai (haemangiopericytoma, angiosarcoma) és kötőszöveti tumorai (fibrosarcoma, malignus fibrosus histiocytoma) /MFH/, leiomyosarcoma)
Ritkán indulnak ki elsődlegesen a csontból, részletes leírásuk a Lágyrész tumoroknál.

2.1.1.9. A WHO osztályozás szerinti „egyéb tumorok", ill. tumorszerű elváltozások

Dominálóan benignus elváltozások, úgy mint neurilemmoma, neurofibroma, parachordoma, soliter csontcysta, aneurysmalis csontcysta, nem ossificaló csontcysta, eosinophil granuloma, fibrosus dysplasia, myositis ossificans, „barna" tumor hyperparathyreoidismussal kapcsolatban és pigmentált villonodularis synovitis szerepelnek itt. Ezek eltávolítás után általában gyógyulnak. Részletes tárgyalásuk nem tartozik a rosszindulatú csontdaganatok témakörébe.

2.1.2. Grade és stádiumrendszerek

A UICC által ajánlott TNM séma a myeloma multiplex, a peri- és a parostealis sarcoma kivételével a csontdaganatok nagy részére jól alkalmazható.

2.1.2.1. TNM klinikai klasszifikáció

T - primer tumor	
TX	Primer tumor nem ítélhető meg.
T0	Nincs kimutatható primer tumor.
T1	A tumor legnagyobb átmérője ≤ 8 cm.
T2	A tumor legnagyobb átmérője > 8 cm.
T3	Az elsődleges helyen több daganatos góc

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

N - régionális nyirokcsomók	
NX	A régionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg.
N0	Nincs régionális nyirokcsomó áttét.
N1	A régionális nyirokcsomóban áttét van.
M - távoli áttét	
MX	Távoli áttét nem ítélhető meg.
M0	Nincs kimutatható távoli áttét.
M1	Kimutatható távoli áttét van.
M1a	Tüdő áttét
M1b	Más távoli szervbe adott áttét

2.1.2.2. pTNM pathológiai klasszifikáció
A pT, pN és pM kategóriák megfelelnek a T, N, M kategóriáknak.

2.1.2.3. Hisztológiai grading és stádium beosztás
A daganatok differenciáltságának besorolására több rendszer használatos. A WHO 4-es grade beosztása, különösen az osteosarcomák esetén nehezen alkalmazható. Az ún. „Enneking" rendszer gyakorlati szempontból használhatóbbnak tűnik, biológiailag és szövettanilag alacsony (G1) és magas (G2) malignitású csoportot különít el, s ezt a stádiumbeosztásba is beépíti. Ebben a beosztásban nem a tumor nagysága, hanem anatómiai rekeszéhez való viszonya, ill. malignitási foka meghatározó. Az új osztályozásban a kétfokozatú differenciáltsági besiztás használatos.

A WHO kétfokozatú és a korábbi differenciáltsági beosztások egybevetése

TNM kétfokozatú	**Háromfokozatú**	**Négyfokozatú**
Low grade	Grade 1	**G1** Jól differenciált
		G2 Mérsékelten differenciált
High grade	Grade 2	**G3** Rosszul differenciált
	Grade 3	G4 Differenciálatlan.

- *Megjegyzés:* a Ewing-sarcoma mindig high grade.
- *Megjegyzés:* **GX** - ha a differenciáció nem ítélhető meg

TNM stádium rendszer

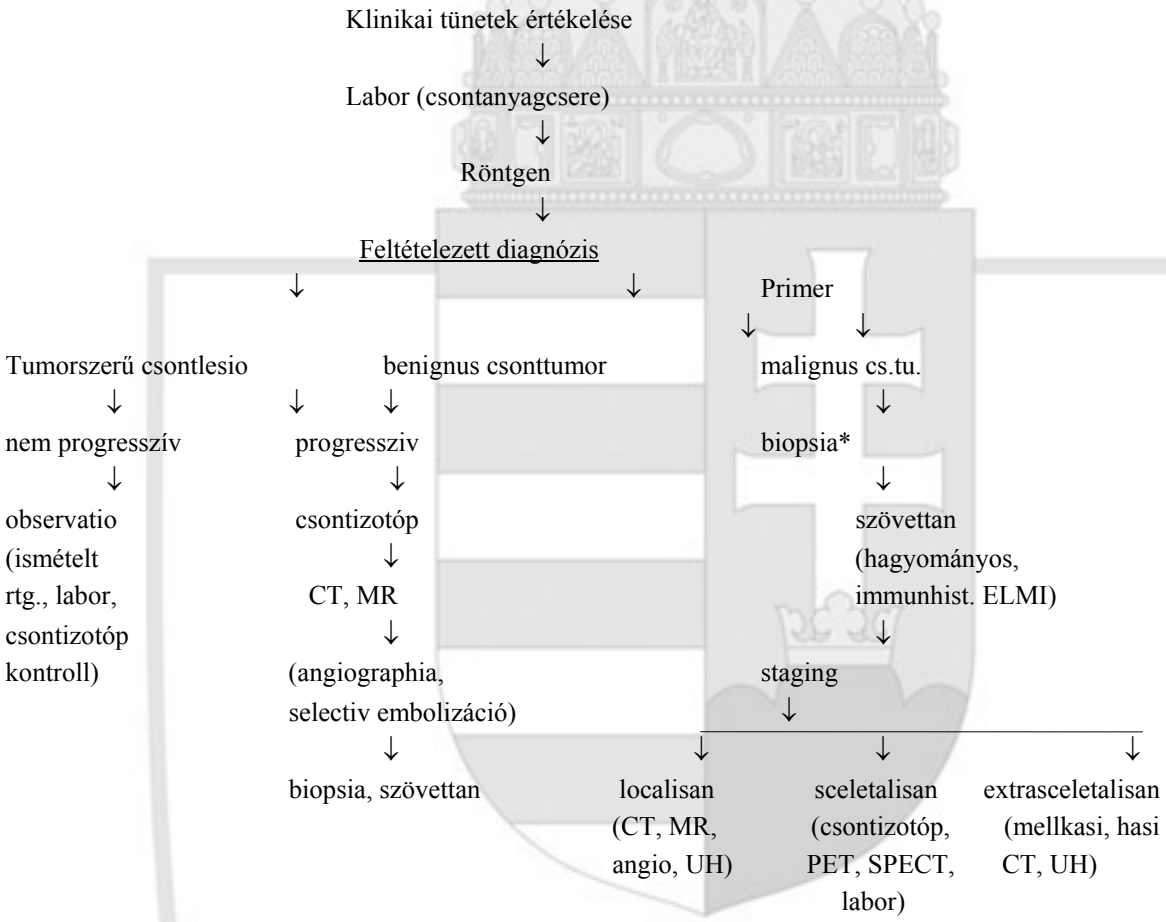
Stádium IA	Low grade	T1	N0, NX	M0
Stádium IB	Low grade	T2	N0, NX	M0
Stádium IIA	High grade	T1	N0, NX	M0
Stádium IIB	High grade4	T2	N0, NX	M0
Stádium III	Bármely grade	T3	N0,NX	M0
Stádium IVa	Bármely grade	Bármely T	N0,NX	M1a
Stádium IVb	Bármely grade	Bármely T	N1	Bármely M
	Bármely grade	Bármely T	Bármely N	M1b

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Kivizsgálás

2. Diagnosztikai teendők (Evidencia szint 11A, 27B)

Diagnosztikai algoritmus a pontos diagnózis elérése céljából



*Megjegyzés: osteo- és Ewing sarcomáknál, ahol preoperativ kemoterápia a kezelés szerves része, a biopsia megelőzi a CT és MR vizsgálatokat. Egyébként a biopsia a diagnosztikus sor utolsó láncszeme.
A diagnosztikai vizsgálatok malignus tumorok esetében részben átfedik egymást, részben egymásból adódnak. Szét lehet választani a vizsgálatok sorrendjét idő függvényében, ill. az előző vizsgálatok eredményétől függően.

- Anamnesis
- Fizikális vizsgálat
  EKG és laboratóriumi vizsgálatok (teljes vérkép, süllyedés, máj-, vesefunkciók, szérum kalcium, foszfor, alkalikus foszfatáz szükség szerint kiegészítve speciális laborvizsgálatokkal így: prosztatikus eredetű savi foszfatáz, immun elektroforézis, szérum elektroforézis, vizeletben Bence-Jones fehérje, alfafötoprotein, egyéb tumor markerek stb.)
- Érintett csontokról 2 ir. rtg., szükség szerint CT, MR.
- Szükség szerint (lásd: részletes részt) csontizotóp vizsgálat (háromfázisú csontizotóp, SPECT)
- Szükség szerint angiográfia, szelektív embolisatio.
- 2 ir. mellkas rtg. felvétel (tüdő metastasis gyanúja esetén mellkas CT)

2.1. Képalkotó diagnosztikus teendők

A hagyományos röntgen felvétel csont tumoroknál alapvizsgálatot jelent, mivel egyszerű és informatív, gyakran mutat egy-egy tumorra jellegzetes képet, segíti a differenciáldiagnosztikát. Az ultrahang vizsgálat (UH) a lágyrészkomponens kiegészítő megítélésére alkalmas lehet és segítségével vezérelt mintavétel is végezhető. A komputer tomográfia (CT) a

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

csont szerkezet pontosabb ábrázolására, főleg a csontcorticalis értékelésére, apró meszesedés kimutatására javasolt. Csontvelő megítélésére a mágneses rezonanciás vizsgálat (MR) alkalmasabb módszer, mint a CT. MR-el kimutathatók a szakaszosan elhelyezkedő „skip" metasztázisok, mivel a csont teljes hossza egy mérés alatt vizsgálható. A csontmetasztázisok keresése rutinszerűen szcintigráfiával, valamint az ezzel korreláló röntgenfelvétellel történik.
A pozitron emissziós tomográfia (PET) érzékeny módszer a daganat megtalálására, a betegség terápiás válaszadásának mérésére, a metasztázis, recidív tumor kimutatására, a betegek követésére. Az MR és a PET fontos szerepet játszik a terápia utáni fibrosis és a recidív daganat elkülönítésében. A vaszkularizáltságról, a környező érképletekhez való viszonyról az MR-angiográfia (MRA), vagy digitális szubsztrakciós angiográfia (DSA) tájékoztathat. A malignus csontdaganatok többnyire hypervascularisáltak, de ez nem specifikus jel. Az angiográfia szerepe megváltozott, MR birtokában diagnosztikus célú angiográfiát ritkán végzünk, viszont terápiás alkalmazása egyre gyakoribb lett - a daganatos erek emblizálása, célzott cytostatikus kezelése.
Az elváltozás eredetének meghatározásához biopszia szükséges, melyet az MR (CT) értékelése után tanácsos elvégezni, mivel a beavatkozást követő vérzés és oedema megtévesztő lehet.

Vizsgálatok	*DG.*	*Stádium mghat.*	*Terápia hatékonyság*	*státuszrögzítés*	*Követés*	*Újabb stádium* [6]
Primér-tumor röntgen felvétel [1]	X			X	X	
Primér tumor MR [2]		X és/vagy	X	X és/vagy	Xés/vagy	→
Primér tumor CT [2]		X		X	X	
Mellkas rtg. (szsz CT) [3]		X	Szsz. X		X	→
HasiUH (szsz CT / MR) [3]		X			X	→
Csont izotóp (szsz MR/CT) [4]		X				
PET [5]		Szsz.X				Szsz.X

[1] *Csont Röntgen felvétel* a primer tumor helyéről: két évig 4 havonta, további 2 évig 6 havonta, majd évente.
[2] *MR és/vagy CT (a primer tumor régiójáról):* a klinikai kép és a röntgen vizsgálat függvényében, a röntgen felvétellel megegyező időrendben.
[3] *Mellkas röntgen (sz.sz. CT), hasi UH (szsz. CT/MR) vizsgálat*: nagy malignitású tumor esetén az 1-2. évben negyedévenként, 3-4. évben félévente, az 5. évtől évente. Alacsony malignitás esetén az 1-4. évben félévente, az 5. évtől évente.
[4] *Csont izotóp vizsgálat:* primer folyamat esetén ajánlott, a vizsgálat alapján az adott kóros folyamat vérellátása, vértartalma és metabolikus aktivitása, valamint kiterjedése és esetleg multifokális megjelenése detektálható.
[5] *PET:* A terápia előtti FDG-PET során a magasabb glukóz felvétel agresszívabb tumort jelent (pl.Ewing sarcoma). A vizsgálat használható a biopszia helyének kiválasztásánál is.
Betegkövetés során a recidívák és a nem rosszindulatú fibrotikus léziók elkülönítésére, a haematogén áttétek korai kimutatására alkalmas.
[6] *Újabb stádium meghatározás:* recidíva kimutatásakor a stádium újabb meghatározása szükséges, mely az utolsó, tumorra pozitív követéses vizsgálat alapján történik, ill. azt kell a klinikai kép szerint kiegészíteni.

2.2. Patológiai vizsgálatok (Evidencia szint 7A, 11A, 15C, 27B)

2.2.1. Műtét előtti szövettani vizsgálat (biopsia)
Minden esetben indokolt az onkoterápia előtt. Csonkoló műtétet, amputatiot szövettani vizsgálat (műtét előtti, vagy intraoperatív) nélkül csak kivételes esetben végezhetünk (pl. ha a daganat kiterjedése, mérete, fennálló keringési zavar stb. meghatározza a sebészi beavatkozás formáját).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Biopsiák formái:
1. Aspirációs cytológia:
Feltétele: cytológiában jártas patológus
Indikációk:
Egyértelmű klinikai-radiológiai tumor megjelenés esetén a diagnózis
- alátámasztására
- ismert primer tumor csontáttétének diagnosztizálására

2. Percutan hengerbiopsia:
Indikációk: - szolid tumor
- metastasis igazolására ismert primer tumor esetén

3. Sebészi nyílt feltárásos szöveti mintavétel
Megjegyzés: az előbbi szövettani mintavétel formáknál, ha kétség merül fel a szövettani diagnózist illetően, ill. ha klinikai-radiológiai kép és a szövettani diagnózis nem felel meg egymásnak, akkor minden esetben nyílt feltárásos szövettani mintavétel szükséges.

Biopsia szövettani feldolgozása:
Pufferolt formalinban fixált, paraffinba ágyazott metszetek, hagyományos festés.
Szükség szerint (ha a pontos diagnózis megkívánja):
* Immunhisztokémia
* Elektromikroszkópia
* Cytomorphometria („borderline", intermedier dignitású daganatoknál, pl. órisássejtes csonttumor)
* Molekulár biológiai vizsgálatok (kromoszóma rendellenesség, P53 expresszió, stb.)

2.2.2. Műtét alatti szövettani vizsgálat

Indikáció:
- a tumor dignitásának a megítélésére.
- sebészi metszésvonal, resectios szél tumormentességének bizonyítására.

Feltétel: fagyasztó mikrotom
ebben járatos patológus

2.2.3. Műtét utáni szövettani vizsgálat (Evidencia szint 4A, 11A)
A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása, a daganat kemotherápia érzékenységének meghatározása. Praeoperativ kemotherápia után osteosarcoma és Ewing sarcoma, valamint malignus fibrosus histiocytoma esetében jön elsősorban szóba.

A daganat kemoterápia érzékeny, ha az eltávolított tumor teljes keresztmetszetét mikroszkóppal, semiquantitatív módszerrel vizsgálva a túlélő tumorsejtek 10 százalék alatt vannak. Mérsékelten érzékeny a daganat, ha a túlélő tumorsejtek 10-50 százalék között mozognak és kemotherápiára nem reagál a daganat, ha a túlélő tumorsejtek 50 százalék fölött vannak.

2.3. Diagnosztikai algoritmus a praeoperatív kemoterápia előtt vagy alatt
A daganat stádiumának meghatározása:
- Fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok, mellkas rtg.
- Kétirányú rtg. a tumorról
- CT vizsgálat a primer tumorról
- Szükség esetén MR vizsgálat a primer tumorról
- 3 fázisú csontizotóp vizsgálat a tumor kiterjedésének megítélésére, egyéb sceletalis metastasisok kimutatására, valamint a neoadjuváns kemotherápia eredményességének megítélésére a kezelés 2. és 8. hetében
- Szükség szerint mellkas CT (mellkas rtg.-n met. gyanú esetén)
- Hasi ultrahang a kismedencei paraaorticus nyirokcsomók, máj, lép érintettségének tisztázására

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.4. Diagnosztikai algoritmus a postoperatív kemotherápia után
- Fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok (különös tekintettel a csontanyagcserére), mellkas rtg.
- Csontizotóp vizsgálat
- Amennyiben végtagmegtartó műtét volt, úgy adott időpontokban (lásd később a részletes részben) 2 ir. rtg. felvétel, esetleg CT vizsgálat, angiográfia a recidívák kimutatására
- Tüdő CT a felismeréskor már jelenlevő tüdő áttétek utánkövetésére.
- Amennyiben csupán tumor megkissebítendő műtétet végeztek, vagy a beteg sebészi kezelésbe nem egyezett bele, úgy tumor nagyságának, növekedési ütemének, ill. a kettőződési és felezési idő meghatározása céljából

2.5. Diagnosztikai algoritmus végtagmegtartó műtét indikációjához
- Az érintett csontról 2 ir. rtg. felvétel
- Daganat kiterjedésének, a csontdestructio mértékének meghatározása CT vizsgálattal
- Intramedullaris és lágyrész kiterjedésének, ill. esetleges skip metastasisnak, az ér-, idegképletekhez való viszonyának kimutatására MR felvétel
- Amennyiben fennáll az ér-, idegképletek befogásának veszélye, vagy végtagkeringési zavar van, úgy angiográfia is. (Kombinálható szuper szelektív angiográfiával, cytostaticum beadásával, ill. a daganatot ellátó erek embolizációjával).
- Csontizotóp vizsgálat egyéb skeletalis metastasisok kimutatására
- Mellkas 2 ir. rtg. mellkasi áttétek kimutatására, amennyiben gyanú van, úgy mellkas CT is
- Hasi UH vizsgálat parenchymas szervek és hasi nyirokcsomók érintettségének kizárására

2.6. Diagnosztikai algoritmus metastasectomia előtt
- Laboratóriumi vizsgálatok
- Summatios mellkas rtg.
- Izotópos, UH és CT vizsgálatok (szükség szerint MR) annak kizárására, hogy az ismert szervi áttéten kívül másutt a szervezetben kimutatható nagyságú metastasis van
- Pulmonális metastasisoknál, vagy annak gyanújánál 2 ir. mellkas felvételen kívül mellkas CT vizsgálat annak igazolására, hogy a kimutatható áttétek száma 15-nél nem több, valamint az áttétek növekedési üteme, kettőződési ideje 30 napnál kisebb

III. Gyógykezelés és követés

3. A kezelés általános elvei
(Evidencia szint 4A, 6A, 7A, 11A, 14B, 27B, 28A, 32C, 33B)

Magyarországon évente mintegy 15-20 új osteosarcoma, kb. 10-12 chondrosarcoma és 5-10 Ewing sarcoma fordul elő. Éppen a ritka megbetegedési arány miatt a betegek ellátása minden országban központosított. Hazánkban az OOI-ben, a SE Ortopédiai Klinikáján és a II. Gyermekklinikán együttműködve az OORI-val, illetve a többi egyetemi centrumban történik a primer csonttumoros betegek komplex kezelése. A magas malignitási fokú betegség multidiszciplináris kezelése komplex diagnosztikából, szükség szerint chemotherápiából, az adott műtéti terület ellátásából, a beteg testi/lelki rehabilitálásából, a későbbi áttétek megelőzéséből áll. Ismeretes, hogy az osteosarcoma kezeletlenül a betegek 100%-ában 1 éven belül halálhoz vezet. Az önmagában végzett műtéti beavatkozás (amputatio) az érintettek 20%-ában ad csak 5 éves túléléshez lehetőséget, az operációt kiegészítő pre- és postoperativ chemotherapia 70-80%-os 5 éves túlélést tesz lehetővé. A korán felismert esetek kb. 60-75%-ban lehetőség nyílik végtagmegtartó műtétetek végzésére is. Ezt a képalkotó eljárások (CT, MR) fejlődése, a hatásos chemotherapia és a sebészi rekonstrukciós technika fejlődése (csontbank, tumor endoprothesis, stb.) tette lehetővé.

3.1. Csontdaganatok és daganatszerű elváltozások kezelése:

3.1.1. Tumorszerű csontelváltozások	Terápia
Soliter csontcysta	Deposteroid intracysticusan vagy excochl. spong. plast.
Aneurysmás csontcysta	Excochl. spong. plast., vagy selectiv embolisatio
Juxtacorticalis csontcysta (intraossealis ganglion)	Excochl., spong. plast.
Metaphysealis fibrosus defectus (nem ossificalódó csontfibroma)	Observatio, vagy excochl. spong. plast.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Eosinophil granuloma	Excochl. spong. plast.
Fibrosus dysplasia	Excochl., spong. plast., vagy observatio
Myositis ossificans	Observatio, vagy resectio
Hyperparathyreoidismus okozta barna tumor	Oki terápia és oberv., vagy excochl. spong. plast.
Intraossealis epidermoid cysta	Excochl. spong. plast.

3.1.2. Benignus tumorok:

Diagnózis:	Excochleatio (spongiosa plastica)	En bloc resectio
Osteoid osteoma	+	
Osteoblastoma	+	+
Enchondroma	+	
Osteochondroma		+
Chondroblastoma	+	+
Chondromyxoid fibroma	+	+
Óriássejtes csonttumor	+	+
Haemangioma	+	
Lymphangioma	+	
Glomus tumor	+	
Lipoma	+	
Desmoplaticus fibroma	+	+
Haemangioendothelioma		+
Haemangiopericytoma		+

Megjegyzés: Latens és aktív stádiumú benignus csonttumoroknál elsősorban excochleatiot végzünk (szükség szerint spongiosa plasticával), míg agresszív stádiumnál en bloc resectiot. Átfedések vannak bizonyos tumorfajtáknál (pl. óriássejtes csonttumor), mivel aktív és agresszív stádiummal is rendelkezhetnek, valamint figyelembe kell venni a tumor ízület közeli lokalizációját is, fel kell mérni az ízület megtartás lehetőségét, recidíva veszély nagyságát.

3.1.3. Malignus csonttumorok kezelése

Grade 1 tumorok:

	Sebészi	***Kemoterápia***	***Radioterápia***
Chondrosarcoma	+		
Chordoma	+		
Adamantinoma	+		
parostealis és alacsony malignitású osteosarcoma	+		
világos sejtes chondrosarcoma	+		

Grade 2 tumorok:

Osteosarcoma	+	+	
Ewing-sarcoma, PNET	+	+	+
Chondrosarcoma (Gr. II-III.)	+	-	**+ (?)**
MFH	+	+	**+ (?)**

A sebészi kezelés típusai
Biopsia (feltárásos sebészi, esetenként percutan tűbiopsia, aspiraciós cytologia).
Daganat eltávolítása.
Végtagmegtartó műtét és rekonstrukció
Amputáció, exarticulatió, rotációs plastica
Metastasectomia.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2. Daganat eltávolítása

3.2.1. Palliatív műtétek:

Általános indikációk:

- generalizált tumoros folyamat
- Ismeretlen primer tumor csontáttéte
- Belgyógyászati kontraindikáció, beteg általános állapota
- Tumor localis kiterjedése

Palliatív műtétek fajtái:

- Osteosynthesis (patológiás törés esetén)
- Stabilizáló műtétek (fenyegető törésveszély esetén)
- Amputáció

Ajánlott műtétek: velőűr szegezés

- Velőűr köteg szegezés
- Ender szegezés
- Lemezelés, fix szögletű lemez
- A fenti eljárások kombinálása a tumoros góc feltárásával, kikaparásával és a csontdefektus csont-cementtel történő kitöltésével

3.2.2. Tumort megkisebbítő műtét, tudottan intralaesionális beavatkozás

Indikációi:

- Jóindulatú agresszív, de technikailag irrezekábilis tumorok (pl. desmoid)
  Inoperabilis, alacsony malignitású tumorok (pl. chondrosarcoma)
- Ha a beteg az amputatioba, hemipelvectomiába nem egyezik bele, és egyidejűleg alacsony malignitású tumorról van szó (pl. chondrosarcoma)

3.2.3. Csonkoló műtétek

- amputatio (exarticulatio)
- rotatios plastica (amputatioval egyenértékű, jobb rehabilitációt biztosít)

Általános indikáció:

- ha radikális tumormentességet másképpen nem lehet elérni

palliatív céllal a beteg fájdalmainak csökkentésére, ápolhatóságának biztosítására

3.2.4. Végtagmegtartó műtétek

- Végtagmegtartó műtétek ellenjavallatai:

1. Lágyrészeket, izmokat messze beszűrő, a subcutist elérő daganat, mely sebészi radikalitást lehetetlenné tesz.
2. Ér-, idegképletek beszűrése.
3. Sebészi radikalitás ugyan elérhető, de rekonstrukcióra nincs lehetőség
4. Beültetett csontot, protézist nem tudjuk lágyrészekkel fedni.
5. A beteg rossz általános állapota.

- Relatív ellenjavallat:

Érintett terület egyidejű osteomyelitise
ha az adott tumor nagy malignitású, és kemoterápiára resistens (osteosarcoma, Ewing sarcoma, malignus fibrosus histiocytoma egyes esetei)
Egyidejű távoli áttét(ek)
Pathológiás törés
Az adott tumor progressziója praeoperatív kemoterápia alatt (CT, izotóp)
Áttét esetén, ha a primer tumor nem ismert, vagy ismert, de onkológiailag ellátatlan

3.3. Rekonstrukciós műtétek (Evidencia szint 9A, 33B, 35A)

Ajánlott műtétek:

3.3.1. Diaphysis pótlására:

1. autológ fibula (érnyeles lebennyel, vagy anélkül
2. Homológ csontszegment
3. Modul rendszerű tumor endoprotézis

Autoklávozott resekátum

3.3.2. Epi-metaphysis pótlására:

1. Resectios arthrodesis Juvara szerint
2. Total arthroplastica, vagy haemiarthroplastica

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. Masszív osteochondralis graft
4. Autológ fibula transposito (radius dist. vég, illetve fibula dist. vég, illetve humerus proximalis rész pótlására)

3.3.3. Rekonstrukciós lehetőség belső haemipelvectomiánál:
- Medencelapát prox. kétharmadának resectioja esetén a medencegyűrű intakt marad, resectio nem szükséges.
- symphysis, os pubis és/vagy ülőcsont resectioja után rekonstrukció nem szükséges.
- Az incisura ischiadica tájéki defektusok pótlása: autológ fibulával, másik oldali medencelapát darabbal, homológ medencecsont idommal ajánlott.

3.3.4. Periacetabularis resectiok után a defektus pótlása lehetséges:
- A műtéti resecatummal autoklávozás után
- Homológ medencecsont szegmenttel
- Fém medenceprotézissel
- Arthrodesissel, amikor a femurfejet az os ileum csonkjához rögzítjük

3.4. Metastasectomia

Ellenjavallatok:
* irrezekábilis primer tumor
* más szerv, szervek egyidejű áttéte (relatív kontraindikáció)
* az elsődleges műtét időpontja és az áttét megjelenése között 6 hónapnál kevesebb idő telt el (relatív kontraindikáció)
* 15-nél több tüdőáttét jelenléte
* 30 napnál rövidebb kettőződési idejű áttétek

Onkológiai radikalitással nem operálható daganat áttét

3.5. A csonttumorok sugárkezelése

3.5.1. Ewing-sarcoma sugárkezelése

3.5.1.1. Definitív sugárkezelés, kemoterápiával
Egész csontot kell besugarazni, mivel a tumor a csontvelő útján a velőűrben is terjedhet. Lágyrész érintettség esetén ez is a besugárzási mezőbe kerül széles biztonsági zónával. Javasolt dózis 30 Gy, majd a tumorra redukált céltérfogatra tovább 50-54 Gy-ig. A biztonsági zóna 4-5 cm legyen. Napi frakciók 1,8-2 Gy.

3.5.1.2. Preoperativ sugárkezelés
Az egész csontot és tumort, valamint az érintett lágyrészeket sugarazzuk be, 30-34 Gy összdózissal.
Amennyiben műtét mégsem történik, a preoperativ dózist terápiás dózisig kell kiegészíteni. Napi frakciók 1,8-2 Gy.

3.5.1.3. Postoperativ sugárkezelés
Amennyiben sugárkezelés még nem történt, úgy a műtéti területet 30-36 Gy dózissal látjuk el. A céltérfogat meghatározása a műtét előtti képalkotó vizsgálatok alapján gondos mérlegeléssel történik. A tumor ágyat sugarazzuk széles biztonsági zónával, majd a mezőt ha residualis tumor van, erre szűkítjük, és további 10-14 Gy-t szolgáltatunk ki. Napi frakciók 1,8-2 Gy.

3.5.1.4. Csont metastazis palliatív kezelése
Sugárkezelés eredményes lehet, a fájdalom csökken, progressio időlegesen lassul, vagy megáll. Javasolt napi 2-2,5 Gy-s frakciókkal 30-40 Gy összdózis adása. Localis kontroll elérése reális cél.

3.5.1.5. Tüdő áttétek kezelése
AP-PA mezőkből az egész tüdő besugárzásra kerül napi 1,4-1,6 Gy-s frakciókkal 14-18 Gy összdózisig.

3.5.2. A többi malignus csonttumor sugárkezelése
Nem rutineljárás mivel nem sugárérzékenyek. Malignus fibrosus histiocytoma, nagy malignitású chondrosarcomák esetén, ha a műtét technikai okokból nem kellő radikalitású, a tumorágyra, ill. visszamaradó csonkra 50 Gy irradiáció szóba jöhet, frakcionáltan kiszolgáltatva, egyéni elbírálás alapján elsősorban palliatív céllal.

3.5.3. Malignus tumorok csont áttéteinek kezelése
Palliatív-, fájdalomcsillapító céllal - ha átmenetileg is - a beteg életminőségének javítására, a progressio lassítására mindenképpen javasolható eljárás. Dózisa 20-36 Gy, napi frakciók 2-2,5-3 Gy.

3.5.4. Palliatív csont terápia
Radioaktív izotóppal végzett palliatív terápia fokozott metabolikus aktivitással rendelkező tumorok esetében mérlegelendő. A terápia áttéti folyamat kezelésében ajánlott.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.6. Csonttumorok kemoterápiája
(Evidencia szint 3B, 4A, 6A, 14B, 18C, 24B, 27B, 30B, 35A)

3.6.1. A citosztatikus kezelés általános elvei

Indokolt adni minden úgynevezett kemoterápia szenzitív csonttumorok esetében (osteosarcoma, Ewing sarcoma, malignus fibrosus hystiocytoma, mesenchymalis chondrosarcoma, stb.).
Ewing sarcoma, ill. osteosarcoma esetében már felismeréskor már 70-80 százalékban a tüdőben jelen vannak mikrometastasisok. Ennek megfelelően korábban az 5 éves túlélési eredmény radikális csonkoló műtéti beavatkozások után is 10-20 százalék körül mozgott. Az adjuváns, újabban a neoadjuváns polikemoterápia bevezetése (Methotrexat, Ifosfamide, Adriamycin, Cisplatin) az 5 éves túlélésben jelentős pozitív változásokat (osteosarcománál 70-80 százalék, Ewing sarcománál 60-65 százalék) eredményezett.

Irodalmi-statisztikai adatok alapján az optimális kemoterápiát a definitív műtét előtti intenzív neoadjuváns, majd a műtétet követő adjuváns kezelés jelenti.

3.6.2. A neoadjuváns (praeoperatív) kezelés elve:

- Megkisebbíti a primer daganat méretét. Az esetek egy részében amputatio helyett végtagmegtartó műtét végzése válik lehetővé.
- A megelőző biopsia során leszakadó és keringésbe kerülő daganatsejteket elpusztítja
- Hat a tüdőben lévő mikrometastasisokra
- Lehetőséget ad a definitív műtétnél a tumor eltávolítását követően szövettani kiértékelésre, tehát a daganat kemoterápia érzékenységének meghatározására. Ezáltal az adjuváns kemoterápiában változtathatunk, ha a daganat a praeoperatív kemoterápiára rosszul reagált
- Lehetősége ad a sebész számára a definitív műtétre, rekonstrukcióra történő felkészülésre (homológ csont, tumorprotézis beszerzése)

3.6.3. Az adjuváns kezelés elve

- Elpusztítja a definitív műtétnél keringésbe jutó daganatsejteket.
- Elpusztítja a már meglévő áttéteket.

3.6.4. A citosztatikus protokollok

Európában az osteosarcoma és a Ewing sarcoma kezelésére leginkább elterjedt a COSS protokoll, ill. CESS protokoll (cooperatív osteosarcoma study). A fenti protokollok mellett azonban Amerikában, ill. egyes országokban több fajta hasonló összetételű gyógyszer kombinációk terjedtek el (USA: Rosen: T-9, T-11 protokollok osteosarcomákra).

3.7. A malignus csonttumorok kemoterápiája (részletezve)

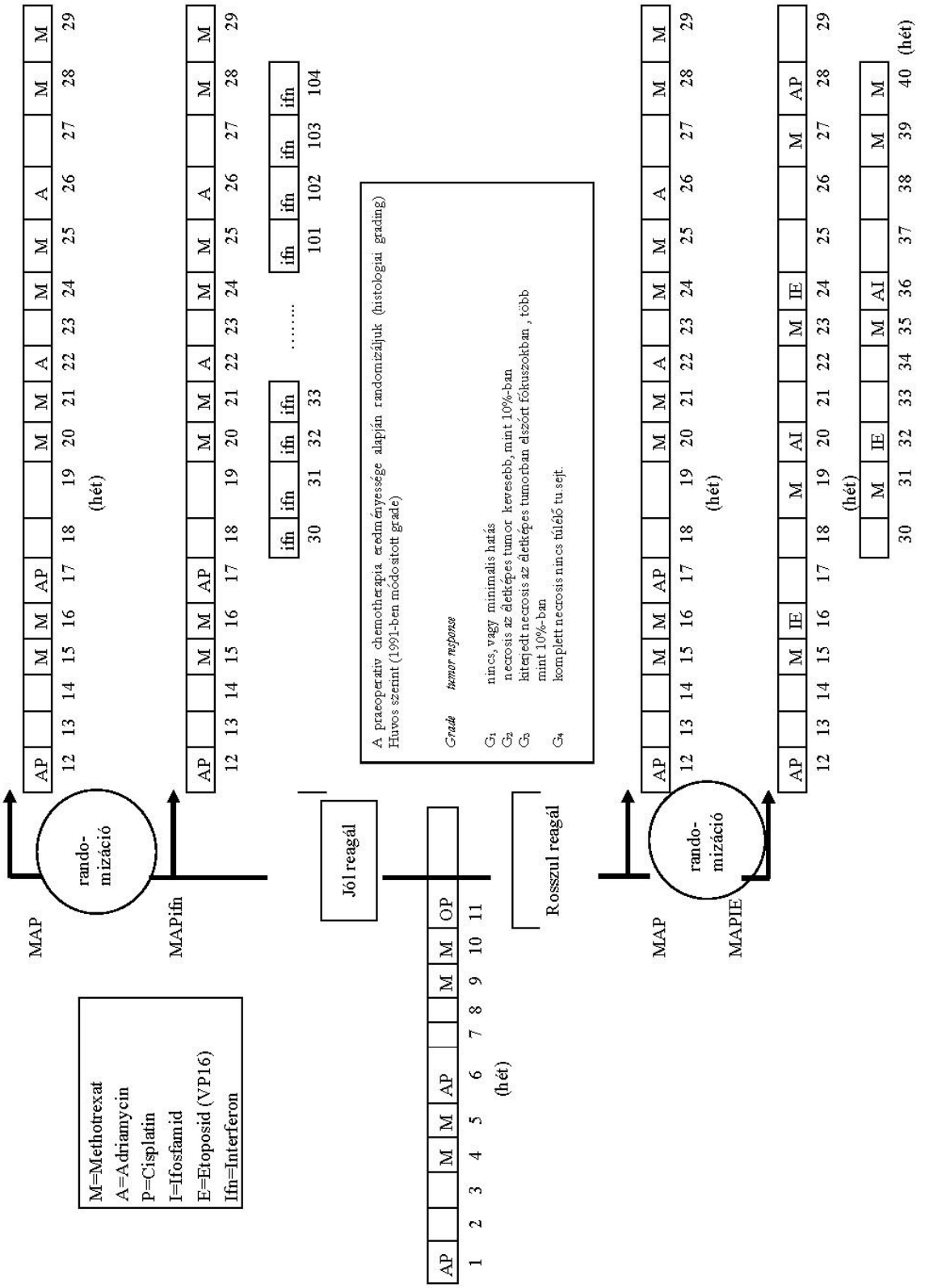
3.7.1. Az osteosarcoma kezelésének általános elvei
A cytostaticus ellátás eredményessége az altípus szövettani felépítésétől függ. Az osteosarcomák döntő többsége magas malignitású, így a műtéti ellátás mellett feltétlenül javasolt a kemoterápiás kezelés. A régebben alkalmazott kizárólag műtéti terápiával az 5 éves túlélés mintegy 20%-os volt. Az előző évtized elején bevezetett adjuváns módszerekkel már a betegek 40-50%-ában volt megfigyelhető legalább 5 évig tartó remisszió. A 80-as évek második felétől alkalmazott kombinált terápia (neoadjuváns gyógyszeres kezelés-műtét-adjuváns cytostatikus kezelés) ezt 80% fölé emelte.

Jelenleg alkalmazott kezelési terv
„biopszia → neoadjuvans chemoth. → műtét (végtagmegtartó (v. amputació) metastasectomia) → adjuvans chmeoth.

Kezelési séma:
A jelenleg elfogadott kezelési séma az EURAMOS-1/COSS protokoll, melynek leírását lásd az következő oldalon lévő ábrán (3.3.2.).
A terápia megkezdése előtt: vese-májfunkciós vizsgálatok, ionok, teljes vérkép, nagydózisú MTX kezelés esetén vér MTX-szint monitorozás, EKG, Muga-scen vagy ECHO végzése. A kezelési ciklusok időpontja a kezelési séma szerint alkalmazandó. A kezeléseket követőn 1 héttel teljes vérkép, nagydózisú MTX kezelést követően májfunkciós vizsgálatok is.„

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.7.2. Az EURAMOS-1/COSS kezelési séma



Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.7.3. Ewing-sarcoma kezelése E.O.R.T.C ajánlás szerint

A még csak csontlokalizációt mutató Ewing-sarcoma esetén is figyelembe kell venni azt a tényt, hogy ezen entitás bizonyítottan rendszerbetegséget jelent, tehát a lokális kezelés mellett feltétlenül szükséges a szisztémás gyógyszeres kezelés is.

Az elmúlt években előtérbe került a csontvelő transzplantáció alkalmazása is. Jelenleg alkalmazott séma az EURO EWING protokoll (European Ewing tumour Working Initiative of National Groups).

3.7.3.a. Ewing-sarcoma kezelése nem metastaticus, lokális, ill. solitaer tumor esetén

- Indukciós terápia: 4-6 széria VIDE 21. naponként
- Sebészi ill. radiotherápia után

Jó eredmény esetén	Rossz eredmény esetén		
tumornagyság <200 ml, túlélő sejt <30%	Tumornagyság > 200 ml túlélő tumorsejt > 30%		
6 széria VAC	3 széria VAC		
	Busulphan	150 mg/m^2/nap	3 napig per os
	Melphalan	140 mg/m^2	1 napig i. v.

3.7.3.b. Metastaticus Ewing sarcoma

(tüdő v. pleuralis, csont, csontvelő metastázis) kezelése

- Indukciós terápia: 6 széria VIDE 21 naponként.
- Metastasectomia és irradiatio.
- Progresszió esetén ismételten 3 széria VAC 21 naponként.

3.7.4. Malignus fibrosus histiocytoma kemoterápiája

(Részletesen tárgyalva a Lágyrésztumoroknál).

VIDE

Vincristin	1,5 mg/m^2	1. napon
Ifosfamid	3000 mg/m^2	1.2.3. napon (4 órás infúzióban)
MESNA	3000 mg/m^2 3000 mg/m^2	1.2.3. napon (Ifosfamiddal együtt, 4 órás infúzióban 4. napon (12 órás infúzióban)
Doxorubicin	20 mg/m^2	1.2.3. napon
Etoposid	150 mg/m^2	1.2.3. napon

VAC

Vincristin	1,5 mg/m^2	1. napon
Actinomycin D	0,75 mg/m^2	1. és 2. napon
Cyclophosphamid	1500 mg/m^2	1. napon
MESNA	3000 mg/m^2	2. napon (Cyclophosphamid után, 12 órás infúzióban

3.8. Malignus csonttumorok kezelésének személyi és technikai feltételei

Primer malignus csonttumorok kezelése lehetőleg csonttumor centrumban történjék.

Ennek oka: primer csonttumorok ritkák, osteosarcománál évi 15, Ewing sarcománál évi 5-8, chondrosarcománál évi 8-12 új esettel számolhatunk Magyarország 10 milliós lakosságára vonatkoztatva. Csak centrumban biztosítható az évi megfelelő műtéti szám, megfelelő terápiás javaslat, interdiszciplináris együttműködés különböző szakemberek (ortopéd sebész, patológus, radiológus, általános sebész, rehabilitációs szakember, onkológiai belosztály, gyerekorvos) között.

Diagnosztikai és terápiás feltételek:

- Lehetőség immunhisztokémiára, elektomikroszkópiás vizsgálatra
- Elérhető CT, MR, három fázisú izotóp vizsgálat
- Szükség szerint angiográfia
- Tumorprotézis készlettel rendelkezzenek
- Rendelkezésre álljon, vagy beszerezhető legyen homológ csontgraft (csontbank)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Személyi feltételek:

- Onkológiai, ill. onkológiai sebészi előképzettség
- Rekonstrukciós műtéttechnikában való jártasság
- Műtéti szövődmények ellátására lehetőség (társszakmák jelenléte)
- Csonttumor diagnosztikában járatos patológus, radiológus, konzíliumra lehetőség
- Elérhető radio-, ill. kemoterápia, az ezt adó szakemberek konzíliumával

3.9. Csonttumoros betegek utánkövetése

(Evidencia szint 6A, 7A, 19D, 21B, 29D, 32C, 35A)

3.9.1. Benignus, latens és aktív csonttumorok sebészi kezelését követő utánkezelés.

- 3, majd 6 hónap után, illetve a defectus nagyságától függően a sebész egyéni megítélése szerint kellő időszakonként a recidíva kizárására és a csontos átépülés nyomonkövetésére kétirányú rtg. felvétel a műtéti területről
- Műtét utáni panaszok persistálása esetén kétirányú rtg. felvétel, szükség szerint kontroll CT visszamaradó laesio (pl. osteoid osteoma nidusa) kimutatására
- További 6 hónaponkénti kontroll, összességében 3 évig (kétirányú kontroll rtg.)

3.9.2. Benignus agresszív csonttumorok, ill. tumorszerű csontelváltozások utánkövetése

- megegyezik az előbbivel utánkövetés azonban minimum 5 évig szükséges

3.9.3. Alacsony malignitású csontsarcomák (chondrosarcoma, adamantinoma, haemangioendotelioma, stb.) utánkövetése.

- Rekonstrukciós műtét esetén a csontátépülés vizsgálatára kétirányú kontroll rtg. 3, 6 hónappal műtétet követően
- Első 3 évben háromhavonként kontroll vizsgálatok (lásd korábban). Félévenként mellkas kétirányú rtg., szükség szerint tüdőáttét gyanúja esetén tüdő CT, a műtétet követő minimum 6-8 évig rendszeres kontroll évente (késői metastasisok!)
- Helyi recidíva esetén lásd a teljes primer műtét előtti diagnosztikai algoritmust

3.9.4. Nagy malignitású csontsarcomák esetén tekintettel a daganat gyors növekedésére, valamint arra a tényre, hogy a recidívák és áttétek rendszerint a primer műtétet követően 1,5-3 éven belül jelentkeznek az alábbi algoritmus javasolt:

- Az első két évben 3 hónaponkénti kontroll javasolt: laborvizsgálat (süllyedés, szérum alkalikus foszfatáz), kétirányú mellkas felvétel (gyanú esetén mellkas CT), kétirányú rtg. a műtéti területről
- 2-5 évig terjedő időszakban félévenként laborvizsgálat, mellkas rtg., háromfázisú csontizotóp vizsgálat. Localis recidíva gyanúja esetén, amennyiben lehetséges CT, MR, szükség esetén ismételt biopsia, ill. angiográfia
- 3-6 évig félévente rtg., izotóp vizsgálat a műtéti területről és a mellkasról (szükség szerint kiegészíthető mellkas CT-vel, hasi UH-val)

Megjegyezés: chondrosarcomán kívül Ewing sarcoma is adhat 6-8 év után késői metastasisokat. Amennyiben a beteg kezelése során kemoterápiát is kapott, úgy a kemoterápiát követő 5. évtől postkemoterápiás daganatok lehetőségére is gondolnunk kell (Ewing sarcoma esetében ez kb. 10 százalék).

4. Diagnosztikai és kezelési algoritmus egyes csonttumoroknál

4.1. Osteoid osteoma és benignus osteoblastoma

(Evidencia szint 11A, 13A, 15C)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: fizikális vizsgálat, laborvizsgálatok (rendszerint negatívak)
szalicilát teszt
kétirányú szummációs rtg. felvétel
bizonytalan esetben, ha centrális nidus nem ábrázolódik CT vizsgálat (medence, gerinc és vállövi localisationál CT kötelező)
differenciál diagnosztikai szempontból, ha a klinikopatológiai kép nem egyértelmű csontizotóp vizsgálat

Kezelés: Sebészi, a nidus excochleatioja, vagy épben történő resectiója.
Szükséges tárgyi feltétel: képerősítő.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.2. Konvencionális centrális nagy malignitású osteosarcoma
(Evidencia szint 3B, 6A, 21B, 24B, 25B, 28A)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)
Megjegyzés:

- Kétirányú szummációs rtg. felvétel már gyakran felveti a helyes diagnózist
- CT a csont corticalis destrukciójának kimutatására
- Végtagmegtartás eldöntésénél MR vizsgálat (lágyrészkiterjedés, intramedullaris kiterjedés, skip metastasisok kimutatása)
- Szükség szerint angiográfia
- Biopsia (feltárásos sebészi biopsia, esetleg percutan henger)
- További prae- és postoperatív diagnosztikai lépések, ill. a tumor stádiumának meghatározása, lásd általános rész (2)

Kezelés:

* praeoperatív kemoterápia
definitív műtét, postoperatív kemoterápia
* Enormis méretű tumorok esetén, amputáció, majd postoperatív kemoterápia
* Törzsközeli inoperabilis osteosarcomáknál (sacrum, gerinc) kemoterápia.

Utánkövetés: műtétet követő minimum 5 évig (3.8.).

4.3. Csontfelszíni (surface) nagy malignitású osteosarcoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
CT minden esetben szükséges a korrekt diagnózis felállításához!

Kezelés: szendvicsterápia: praeoperatív kemoterápia: - definitív műtét
- postop. kemoterápia

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.4. Periostealis osteosarcoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2).

Megjegyzés:
CT minden esetben szükséges a pontos diagnózishoz!

Kezelés: a daganat radikális sebészi eltávolítása, majd kemoterápia megpróbálható, de jelentős irodalmi tapasztalat nem áll rendelkezésre.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.5. Parossealis osteosarcoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
- CT a korrekt diagnózishoz minden esetben szükséges.

Kezelés: kizárólag sebészi (radikálisan, vagy szélesen az épben)

Megjegyzés: ritka esetben parossealis osteosarcoma másodlagosan dedifferenciálódhat, ilyenkor pulmonalis metastasisok kezelésére kemoterápia is szóba jön.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.6. Alacsony malignitású centrális osteosarcoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Pontos diagnózist csak a szövettani gondos elemzés ad!

Kezelés: sebészi (radikálisan, vagy szélesen az épben).

Megjegyzés: végtagmegtartás rendszerint lehetséges (indikációk, kontraindikációk lásd általános rész).

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Megjegyzés: alacsony malignitású osteosarcoma ritkán, de átmehet nagy malignitásúba, ilyenkor kemoterápia indokolt.

4.7. Szekunder osteosarcoma (postirraditatios fibrosus dysplasia, M. Paget, óriássejtes tumor talaján kialakuló stb.)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: anamnesis rendkívüli jelentőségű!

Kezelés: kombinált praeoperatív és postoperatív kemoterápia, valamint radikális sebészi kezelés (túlélés így is igen szerény).

Utánkövetés: legalább 10 évig (3.8.)

4.8. Enchondroma, hosszú csöves csontok centrális chondromája

Diagnosztika: lásd általános rész (2).

Kétirányú rtg. felvétel: diagnózist valószínűsíti.

Kezelés: exchochleatio, spongiosa plastica.

Megjegyzés: a hosszú csöves csontok úgynevezett centrális chondromájánál célszerű citofotometriát végezni, amennyiben aneuploidia áll fenn és a tumor recidivál, úgy az épben történő resecio szóba jön.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.9. Osteochondroma (11A, 32C)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: kétirányú szummációs rtg. felvétel (medence, lapocka, gerinc localisationál CT is).

Malignizáció gyanúja esetén háromfázisú izotóp vizsgálat, esetlegesen MR vizsgálat is indokolt.

Szövettani vizsgálat: grading!

Kezelés: kizárólag sebészi, az elváltozás alapjáról történő leválasztása.

Megjegyzés: szekunder malignizáció, másodlagos chondrosarcoma fennállásánál lágyrészköpennyel együtt célszerű a daganatot csontos alapjáról levésni.
Multiplex formánál nem kell törekedni minden egyes osteochondroma eltávolítására.
Indikációk: - Nagy méret (malignizációra gyanús)
- Környező ér, ideg, izom, ín nyomása okozta panaszok
- Szomszédos csontok nyomása, tengelydeformitás

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.10. Chondroblastoma (Evidencia szint 4A, 11A, 22C)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Kétirányú szummációs rtg. felvétel, szükség szerint tomográfiával, ill. MR felvétellel kiegészítve (ízületi felszín érintettsége!).

Kezelés: amennyiben az izületi felszínt, a subchondralis csontot a folyamat nem érinti az épben történő resectio javallt. Az ízületi felszín érintettsége esetén transarticularis feltárásból excochleatio, spongiosa plastica, ízületi felszín pótlása (crista idom, mozaik plastica), vagy excochleatio és a defektus csontcementtel történő kitöltése.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.11. Chondromyxoid csontfibroma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Kétirányú szummációs rtg. felvétel (szükség szerint CT vizsgálattal kiegészítve). A rendszerint benignus radiomorphológiai kép miatt előzetes biopsia nem szükséges. Pontos diagnózist a szövettani vizsgálat ad.

Kezelés: sebészi, excochleatio, spongiosa plastica, recidívák esetén az épben történő resectio, vagy a defektus csontcementtel történő kitöltése javasolt.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.).

4.12. Chondrosarcoma, konvencionális, centrális, vagy perifériás (alacsony malignitás)
(Evidencia szint 4A, 7A, 9A, 11A, 26B, 33B)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Kétirányú szummációs rtg. felvétel már felveti az alacsony malignitású chondrosarcoma lehetőségét.
CT felvétel a csontdestructio és lágyrészkiterjedés megítélésére
Végtagmegtartó műtét esetén MR vizsgálat fontos (nagy malignitású chondrosarcomák intramedullaris kiterjedése lényegesen nagyobb lehet mint azt a CT felvétel mutatja).
Csontizotóp vizsgálat.
Szövettani vizgálat: célszerű előzetes feltárásos biopsia a malignitási fok meghatározásával!
Aspirációs citológia egyértelmű klinikoradiológiai kép esetén szóba jön, intraoperatív fagyasztásos metszet megkísérelhető, de technikai okok miatt nem mindig értékelhető.

Kezelés: alacsony malignitású formáknál kizárólag sebészi, nagy malignitású formáknál, ill. dedifferenciált formáknál radikális sebészi, rendszerint amputatio, kemoterápiával kiegészítve.
Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.13. Myxoid chondrosarcoma, mesenchymalis chondrosarcoma, dedifferenciált chondrosarcoma (nagy malignitás)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: a tumor intramedullaris kiterjedésére, skip metastasisok jelenlétére, lágyrészkiterjedésre vonatkozóan az MR vizsgálat lényegesen informatívabb, mint a CT.

Kezelés: elsősorban sebészi, kemoterápia, ill. radioterápia megpróbálható mesenchymalis chondrosarcománál és tüdő áttéteknél, de nem áll elég irodalmi adat rendelkezésre a hatásosságot illetően.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.14. Világossejtes chondrosarcoma
Diagnosztika: lásd általános rész (2)
Megjegyzés:
Szummációs rtg. felvétel (rendszerint nem informatív), daganat kiterjedésére CT, MR egyaránt megfelelő vizsgálat.
Pontos diagnózist csak az előzetes biopsia szövettani vizsgálata ad.

Kezelés: kizárólag sebészi (tekintettel a daganat alacsony malignitására, végtagmegtartás sokszor szóba jön).
Radikalitás: szélesen az épben.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.15. Óriássejtes csonttumor
(Evidencia szint 1C, 2C, 5B, 17C, 20B, 31B, 36B)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: kétirányú szummációs rtg. felvétel már felveti a helyes diagnózist.
a tumor kiterjedésének megítélésére CT, vagy MR alkalmas, ez utóbbi differenciál diagnosztikai jelentőségű az aneurysmás csontcystáktól történő elkülönítéshez.
A subchondralis terjedést, izület érintettségét legjobban MR mutatja.

Szövettani vizsgálat: rendszerint nem lehet következtetni a daganat biológiai viselkedésére, csak az egyértelműen malignus, vagy malignizálódott formákat lehet elkülöníteni. Ha lehetőség van célszerű mitosis index számolást, ill. DNS citofotometriát végezni.

Kezelés: sebészi
- Intermedier formánál excochleatio, spongiosa plastica lehetőleg az izületi felszín megtartásával. A recidívák csökkentése érdekében adjuváns phenolos öblítés, ill. csontcementtel történő kitöltés javasolt. Ismételt recidíváknál épben történő resectio szóba jön.
- Bizonyos esetekben (törzsközeli formák, sacrum localisatio, periacetabularis érintettség) az egyedüli lehetséges intralaesionális sebészi beavatkozást radioterápiával lehet kiegészíteni.
- Primeren malignus, vagy másodlagosan malignizálódott órisássejtes csonttumoroknál a tumor radikális resectioja mellett prae- és postoperaítiv kemoterápia is szóba jön.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.16. Ewing sarcoma
(Evidencia szint 4A, 7A, 9A, 11A, 12A, 34D)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: tekintettel arra, hogy a Ewing sarcoma gyakran több csontot érintő generalizált megbetegedés, ezért az érintett csont biopsiáján kívül javasolt, sternum biopsia, ill. csípőlapátból származó biopsia (aspirációs citológia) végzése is. A hagyományos kétirányú rtg. felvételen kívül minden esetben szükséges háromfázisú csontizotóp vizsgálat, CT helyett inkább MR ajánlott az intra- és extraossealis kiterjedés megítélésére.

- Szövettani vizsgálatot célszerű kiegészíteni immunhisztokémiával (pnet = primitiv neuroectodermalis tumortól történő elkülönítés érdekében).

(A Ewing sarcoma egyértelmű igazolása: kromoszóma vizsgálattal; 11-22-es kromoszóma translocatio, ahol erre lehetőség van.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kezelés:

- komplex: praeoperatív kemoterápia, majd teljes csont besugárzás, majd tumoros csontszegment resectioja, vagy amputatio, majd postoperatív kemoterápia.
- Recidívák esetén amputáció, ill. kemoterápia és radioterápia ajánlott.
- Törzsközeli localisationál (sacrum, csigolyák) mérlegelni kell a sebészi beavatkozás mértékét, tudunk-e radikálisak lenni. Ha nem, úgy kemoterápia és radioterápia kombinációja ajánlott.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Megjegyzés: Ewing sarcománál nem ritka a primer műtétet követő 8-10 év utáni recidívák fellépte sem, ill. kemoterápiát követően 5-7 évvel másodlagos, elsősorban vérképzőszervi daganatok (leukémia, lymphoma megjelenése).

4.17. Csontok malignus lymphomája (reticulum sejt sarcoma)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
szövettani vizsgálat: immunhisztokémia végzése kötelező.

Kezelés: praeoperatív kemoterápia (lymphoma fajtájának megfelelően), az érintett csontsegment resectioja, vagy amputatioja, majd postoperatív kemoterápia.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.18. Myeloma multiplex (Evidencia szint 11A, 33D)

Diagnosztika: lásd általános rész (2).

Megjegyzés: speciális laborvizsgálatok, sternum punctio rendszerint diagnózishoz vezet, feltárásos sebészi biopsia nem szükséges, csak atípusos soliter elváltozásoknál aspirációs cytológia javasolt.

Kezelés: elsősorban konzervatív, kemoterápia.
Sebészi kezelés szóba jön soliter, nem generalizált formáknál, valamint multiplex formáknál fenyegető patológiás törésveszély esetén (stabilizálás), ill. patológiás törésnél (osteosynthesis). Minden esetben kemoterápiával kiegészítve.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.19. Ér eredetű jóindulatú tumorok (haemangioma, lymphangioma, glomus tumor)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Szummációs rtg. felvétel karakterisztikus lehet, feltárásos biopsia nem jellegzetes eseteknél szükséges.

Kezelés: csigolyák haemangiomája és lymphangiomája rendszerint melléklelet, csak observatiot igényel, egyébként exco-chleatio, spongiosa plastica. Műtét előtti szuperszelektív angiográfia embolizáció céljából mérlegelendő.

Megyjegyzés: radioterápia tilos (secunder malignizáció).

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.20. Haemangioendothelioma, haemangiopericytoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Megjegyzés:
Szummációs rtg. (rendszerint nem jellegzetes), végleges diagnózist rendszerint feltárásos biopsia ad.

Kezelés: sebészi, resectio szélesen az épben.

Megjegyzés: radioterápia tilos (malignizáció, dedifferenciáció veszélye).

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.21. Angiosarcoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: csontok diffúz osteoporosisa, ill. hypoglykaemiás rohamok jellemző kísérői e tumorféleségnek.

Kezelés: sebészi, radikális (rendszerint amputatio).
Kemoterápia és radioterápia eredményessége kétséges.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.22. Intraossealis lipoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
A szummációs kétirányú rtg. felvétel felvetheti gyanúját.
Előzetes biopsia rendszerint nem szükséges a benignus radiomorfológia miatt.

Kezelés: excochleatio, spongiosa plastica.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.23. Desmoplasticus fibroma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
A kétirányú szummációs rtg. felvétel (rendszerint nem informatív). Tumor kiterjedésének megítélésére CT szükséges lehet. Végleges diagnózist szövettani vizsgálat hoz.

Kezelés: excochleatio és spongiosa plastica, vagy resectio szélesen az épben.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.).

4.24. Malignus fibrosus histiocytoma (csontban) (MFH)
(Evidencia szint 4A, 7A, 11A)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Szummációs rtg. felvételeken kívül daganat kiterjedésének megítélésére elsősorban MR alkalmas.
MFH diagnózist csak akkor adhatunk, ha a definitív műtéti resecatumban részletes szövettani feldolgozással sem sikerül tumoros osteoidot kimutatni.
Csontizotóp vizsgálat is szükséges.
Regionális nyirokcsomók érintettek lehetnek, ezért UH vizsgálat javasolt.

Kezelés: osteosarcomáéval megegyező praeoperatív kemoterápia, majd műtét, majd postoperatív kemoterápia. Nyirokcsomó érintettségnél lymphadenectomia, majd regionális irradiatio is szóba jön.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.25. Fibrosarcoma, liposarcoma, malignus mesenchymoma, differenciálatlan sejtes sarcoma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
CT és MR mindenképpen indokolt.
Szövettani vizsgálat döntő a tumor malignitási fokának meghatározására. Immunhisztokémiai vizsgálat szükséges a szöveti eredet tisztázására.

Kezelés: sebészi, radikális resectio, nagy malignitású formáknál kemoterápia megkísérelhető (eredménye irodalmi adatok alapján vitatott).

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

4.26. Chordoma (Evidencia szint 11A)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
- Labor és kétirányú szummációs felvétel a típusos localisatio (sacrum, gerinc) felveti a helyes diagnózist.
- Csontdestrukció kimutatására CT vizsgálat.
- A tumor intramedullaris és lágyrészkiterjedését legjobban MR vizsgálattal ítélhetjük meg.
- Amennyiben érképletek befogására gyanú van angiográfia szükséges, szükség lehet praeoperatív embolizációra is.

Kezelés: sebészi.

Megjegyzés: a választandó műtéti radikalitás mértéke mérlegelendő, mivel a daganat alacsony malignitású, ill. kiindulási helye miatt rendszerint fontos idegrostokat szűr be.
A daganat radio- és kemoterápiára kevéssé érzékeny.

Utánkövetés: lásd általános részt (3.8.)

4.27. Hosszú csöves csontok adamantinómája

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés:
Kétirányú szummációs rtg. felvétel rendszerint felveti a helyes diganózist.
MR, CT rendszerint nem szükséges.
Szövettani vizsgálat műtét előtt fontos: speciális festések, immunhisztokémia szükséges.

Kezelés: sebészi, daganat resectioja szélesen az épben.
A daganat kemoterápia és radiorezisztens.
Tekintettel, hogy a daganat 99%-ban a tibiában fordul elő, ajánlott műtétek: tibia resectioja és a csontdefektus pótlása az ellenoldali fibulával (érnyeles, vagy nem érnyeles), vagy az azonos oldali fibulával (érnyeles, izommal fedett formában).

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.)

Megjegyzés: tapasztalataink szerint adamantinóma nem ritkán recidivál, 10-16 évvel a primer műtét után is, ezért utánkövetési idő minimum 20 év legyen.

4.28. Neurilemmoma, neurofibroma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Anamnesis fontossága (neurofibromás csomók, scoliosis jelenléte, családi öröklődés, stb.).
Csontokról kétirányú szummációs rtg. felvétel.
Az elváltozás ritkán destruktív, ilyenkor szükség lehet CT vizsgálatra is.
Korrekt diagnózis csak szövettani biopsiás anyagból várható (speciális festések, immunhisztokémia).

Kezelés: sebészi, resectio az épben.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Megjegyzés: radio- és kemoterápia rezisztens. Malignizáció előfordulhat esetenként műtétet követően is.

Utánkövetés: lásd általános részt (3.8.)

4.29. Tumorszerű csontelváltozások (Evidencia szint 11A, 16C, 32C)

4.29.1. Solitaer (juvenilis) csontcysta

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Kétirányú szummációs rtg. felvétel gyakran típusos, pontos diagnózist ad. Labor negatív.
Típusos localisatio és életkor esetén CT és MR nem szükséges.
Diagnosztikus punctio (serosus folyadékgyülem) megerősíti a diagnózist.

Kezelés: deposteroid injectio adása direkt a cystába.
Ritkán, atipusos esetekben sebészi feltárás, excochleatio, spongiosa plastica.

Megjegyzés: a juvenilis csontcysta rendszerint patológiás töréssel kerül felismerésre, így először törés gyógyítása javasolt konzervatív módszerekkel (gipszrögzítés), majd callusképződés után a cysta injectiós kezelése következik a fentiek szerint.

Utánkövetés: 3 hónaponként rtg. kontroll a cysta átépülésének monitorozására, amennyiben a cysta átépülése elhúzódó, vagy tökéletlen úgy a szteroid kezelést 3-5-ször megismételhetjük.

4.29.2. Aneurysmás csontcysta

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Laborértékek (emelkedett alkalikus foszfatáz szint).
CT vizsgálat: a laesiot körülvevő keskeny csonthéj jellegzetes.
MR vizsgálat: jellemző a cysta kötőszövetesen septalt volta, valamint a folyadék nivók az egyes üregekben.
A cysta direkt punctioja: kezdetben túlnyomással ürül a cysta benneke. A sanquinolens folyadékgyülem nyomása 20-50 vízcm-t is elérhet.
Aspirációs cytológia negatívitása nem szól a laesio ellen.
Bizonytalan esetben feltétlenül feltárásos biopsia, szövettani vizsgálat indokolt a gyakori secundaer cysták miatt.
Angiográfia: egyrészt diagnosztikai célt szolgál, (normovascularisalt, ritkában hypo-, gyakrabban hypervascularisalt az elváltozás), másrészt lehetőséget nyújt egyidejűleg a cysta embolisatiójára is.

Kezelés: amennyiben lehetséges resectio az épben, vagy excochleatio és spongiosa plastica.
Radioterápia tilos malignisatio miatt.
Szóba jön a cystát ellátó erek embolisatioja.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.1.)

4.29.3. Juxtacorticalis csontcysta (intraossealis ganglion)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Kétirányú szummációs rtg. felvétel típusos.
Szükség lehet CT-re az izülettel való összeköttetés bizonyítására.
Csontizotóp enyhe pozitívitása differenciál diagnosztikailag segíthet egyéb tumoroktól történő elkülönítésben.

Kezelés: panaszt nem okozó esetekben observatio.
Egyébként feltárás, excochleatio, spongiosa plastica.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.1.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.29.4. Metaphysealis fibrosus defectus (nem ossificalódó csontfibroma)

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Kétirányú szummációs rtg. felvétel diagnosztikus értékű.
Amennyiben az elváltozás nagyobb kiterjedésű és fenyegető törésveszély áll fenn, úgy a pontos kiterjedés megítéléséhez CT vizsgálat javallt.

Kezelés: panaszt nem okozó, törésveszéllyel nem járó formáknál elegendő az observatio.

Megjegyzés: csont átmérőjének kétharmadát meghaladó kiterjedésű laesioknál excochleatio, spongiosa plastica javallt a fenyegető törésveszély miatt. Patológiás törés esetén a törést kezelhetjük konzervatívan, gyakran a törés gyógyulásával a defektus is átépül. Ha osteosynthesisre van szükség, úgy azt kombináljuk a cysta kikaparásával, spongiosa plasticával.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.1.)

4.29.5. Eosinophil granuloma

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Labor (eosinophilia, alkalikus foszfatáz emelkedett).

Kezelés: soliter formáknál excochleatio, spongiosa plastica, multiplex formáknál egyénileg mérlegelendő, a törésveszéllyel járó gócok sebészi feltárása indokolt. Egyébként szisztémás kezelés (kemoterápia).

Utánkövetés: soliter elváltozásoknál 2-3 év, multiplex formáknál tekintettel a lényegesen rosszabb prognózisra a beteg egész életében.

4.29.6. Fibrosus dysplasia

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Kétirányú szummációs rtg. felvétel gyakran típusos, diagnosztikus értékű.
Labor: emelkedett alkalikus foszfatáz, de nem minden esetben.
Nagykiterjedésű elváltozásoknál műtétet megelőzően MR vizsgálat szóba jön.
Malignisatio gyanújakor teljes diagnosztikai paletta, CT, MR, csontizotóp vizsgálat szükséges lehet.
Ha a klinikoradiológiai kép egyértelmű előzetes biopsiától, szövettani vizsgálattól eltekinthetünk.

Kezelés:

1. Kis kiterjedésű, növekedési hajlamot nem mutató fibrosus dysplasiáknál (típusos localisato femurnyak, felkar prox. harmad) elég a rendszeres kontroll vizsálat.
2. Nagyobb kiterjedésű és növekedésre hajlamos formáknál feltárás, excochleatio, spongiosa plastica, szükség szerint crista idommal extraossealis megtámasztás, stabilizálás.
   Malignisatio veszélye esetén praeoperatív biopsia. A szövettan ismeretében a malignus elváltozás szöveti jellegének megfelelő terápia: radikális resectio az épben és/vagy kemoterápia.

Utánkövetés: növekedési hajlamot nem mutató kis kiterjedésű elváltozásoknál félévente, majd évente egyszer 5-8 évig, agresszív növekedést mutató elváltozásoknál félévente kb. 5 évig műtétet követően. Malignus formáknál lásd általános rész, malignus csontdaganatok.

4.29.7. Myositis ossificans

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Labor (emelkedett süllyedés, balratolt vérkép).
Kétirányú szummációs rtg. felvétel (akut stádiumban két hetenként célszerű megismételni).
Műtéti beavatkozás, vagy bizonytalan klinikoradiológiai kép esetén CT vizsgálat, csontizotóp vizsgálat.
Nem típusos esetben feltárásos sebészi biopsia, szövettani vizsgálat javallt a felismerését követően.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kezelés: florid stádiumban (első 8-12 hét) lehetőleg tartózkodjunk a végleges sebészi megoldástól.
Kiérett stádiumban a sebészi beavatkozást az elváltozás épben történő kimetszése jelenti.
Indikációk: ha izületi mozgáskorlátozottságot okoz, nem tudja ellátni mindennapi munkáját, fájdalmas kontraktúráknál.

Megjegyzés: a műtétet követő ismételt kiújulási veszély nagy, ennek csökkentése érdekében nem szteroid gyulladáscsökkentők (pl. Indometacinum), kis dózisú frakcionált rtg. besugárzás javallt a közvetlen perioperativ időszakban.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.1.)

4.29.8. Hyperparathyreoidismus okozta barna tumor

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Labor (süllyedés, szérum kalcium, foszfor, alkalikus foszfatáz emelkedett, szérum parat hormonszint meghatározás).
Kétirányú szummációs rtg. felvétel az érintett csontról, ill. kéz rövid csöves csontjairól (corticalis elvékonyodása, felrostozódása, spongialisatioja, apróbb cysták jelenléte).
CT csak nagyobb törésveszéllyel járó cysták esetén.
Biopsia, ha a klinikai, radiológiai kép nem egyértelmű.

Kezelés: elsősorban konzervatív, a hormonális státusz rendezése, vagy egyéb etiológiai faktor kiküszöbölése, kalcium szubsztituició.
Patológiás törésveszélynél csont stabilizálása, ill. törés esetében osteosynthesis szóba jön.

Utánkövetés: alapfolyamattól függően 3-5 év, vagy még tovább.

4.29.9. Intraossealis epidermoid cysta

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: A képalkotó eljárások rendszerint nem adnak korrekt diagnózist, csak az eltávolított anyag szövettani vizsgálata.
A laesio benignitása rendszerint egyértelmű, ezért előzetes biopsia nem szükséges.

Kezelés: excochleatio, szükség szerint spongiosa plastica.

Utánkövetés: lásd általános rész (3.8.1.)

4.29.10. Paget-kór

Diagnosztika: lásd általános rész (2)

Megjegyzés: Kétirányú szummációs rtg. felvétel az érintett csontokról gyakran már diagnosztikus értékű.
Laborvizsgálat (szérum kalcium, foszfor, alkalikus foszfatáz, süllyedés).
CT csak ritkán szükséges, amennyiben a klinikai, radiológiai kép nem egyértelmű és a folyamatot tumortól kell eldifferenciálni.
Biopsia: a szövettani vizsgálat megerősíti a diagnózist.
Malignisatio gyanúja esetén teljes diagnosztikai paletta: CT, MR, csontizotóp vizsgálat szükséges. Biopsia ilyenkor feltétlenül indokolt az érintett területről.

Kezelés: rendszerint konzervatív, gyógyszeres.

Megjegyzés: hosszú csöves csontok rendszerint 30 foknál nagyobb görbülete esetén patológiás infractio, ill. törés megelőzésére szóba jön ortézis adása, illetve tengelykorrekciós osteotomia.

Utánkövetés: kontroll rtg. vizsgálat fél, ill. egy évente szükséges betegség progressziójának, ill. terápia megítélésének céljából. A betegség krónikus lefolyása miatt az utánkövetés 5-10 évig, esetleg még tovább is szükséges lehet.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, White LM, Kandel R, Bell RS. Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1999;81:811-20. (Evidenciaszint: C)
2. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1987;69:106-14. (Evidenciaszint: C)
3. Campanacci M, Ruggieri P. [Osteosarcoma]. *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 1992;130:259-64. (Evidenciaszint: B)
4. Coombs R, Friedlander G. Bone tumour management. Butterworth and Co., 1987. (Evidenciaszint: A)
5. Dahlin DC. Caldwell Lecture. Giant cell tumor of bone: highlights of 407 cases. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1985;144:955-60. (Evidenciaszint: B)
6. Damron TA, Pritchard DJ. Current combined treatment of high-grade osteosarcomas. *Oncology Huntingt.* 1995;9:327-43. (Evidenciaszint: A)
7. Dominkus M, Kainberger F, Lang S, Kotz R. [Primary malignant bone tumors. Clinical aspects and therapy. Vienna Bone Tumor Registry]. *Radiologe* 1998;38:82. (Evidenciaszint: A)
8. Eckardt JJ, Grogan TJ. Giant cell tumor of bone. *Clin.Orthop.* 1986;45-58. (Evidenciaszint: B)
9. Enneking W.F. Limb salvage in musculoskeletal onkology. 1987. Churchill Livingstone.
   Ref Type: Generic (Evidenciaszint: A)
10. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. TI - A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. (Evidenciaszint: B)
11. Enneking, W. F. Musculoskeletal Tumor Surgery. 1983. Churchill Livingstone.
    Ref Type: Generic (Evidenciaszint: A)
12. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C, Sim FH, Rock MG. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma. *Cancer* 2003;98:2687-92. (Evidenciaszint: A)
13. Gitelis S, Schajowicz F. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *Orthop.Clin.North Am.* 1989;20:313-25. (Evidenciaszint: A)
14. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1992;69:698-708. (Evidenciaszint: B)
15. Greenspan A. Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma. Clinical, imaging, pathologic, and differential considerations. *Skeletal Radiol.* 1993;22:485-500. (Evidenciaszint: C)
16. Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: concept, controversy, clinical presentation, and imaging. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1995;164:573-80. (Evidenciaszint: C)
17. Lausten GS, Jensen PK, Schiodt T, Lund B. Local recurrences in giant cell tumour of bone. Long-term follow up of 31 cases. *Int.Orthop.* 1996;20:172-6. (Evidenciaszint: C)
18. Leung S, Marshall GM, al Mahr M, Tobias V, Lee DB, Hughes DO. Prognostic significance of chemotherapy dosage characteristics in children with osteogenic sarcoma. *Med.Pediatr.Oncol.* 1997;28:179-82. (Evidenciaszint: C)
19. Lewis VO. Limb salvage in the skeletally immature patient. *Curr.Oncol.Rep.* 2005;7:285-92. (Evidenciaszint: D)
20. Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RG, Henshaw RM, Kollender Y. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin.Orthop.* 1999;176-88. (Evidenciaszint: B)
21. Marsden FW, Stephens FO, McCarthy SW, Ferrari AM. IIB osteosarcoma. Current management, local control, and survival statistics--the Australian experience. *Clin.Orthop.* 1991;113-9. (Evidenciaszint: B)
22. Masui F, Ushigome S, Kamitani K, Asanuma K, Fujii K. Chondroblastoma, a study of 11 cases. *Eur J Surg Oncol 2002 Dec;28(8):869-74.* 2002. (Evidenciaszint: C)
23. McDonald DJ, Sim FH, McLeod RA, Dahlin DC. Giant-cell tumor of bone. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1986;68:235-42. (Evidenciaszint: B)
24. Meyer WH, Malawer MM. Osteosarcoma. Clinical features and evolving surgical and chemotherapeutic strategies. *Pediatr.Clin.North Am.* 1991;38:317-48. (Evidenciaszint: B)
25. Picci P, Sangiorgi L, Bahamonde L, Aluigi P, Bibiloni J, Zavatta M et al. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann.Oncol.* 1997;8:899-903. (Evidenciaszint: B)
26. Pring ME, Weber KL, Unni KK, Sim FH. TI - Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. (Evidenciaszint: B)
27. Saeter G. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. *Ann.Oncol.* 2003;14:1165-6. (Evidenciaszint: B)
28. Solheim OP, Saeter G, Elomaa I, Alvegard TA. The treatment of osteosarcoma: present trends. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Ann.Oncol.* 1992;3 Suppl 2:S7-11. (Evidenciaszint: A)
29. Szendroi M. New aspects in the treatment of bone sarcomas. *Acta Med.Hung.* 1994;50:237-44. (Evidenciaszint: D)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

30. Szendroi M, Papai Z, Koos R, Illes T. Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: the Hungarian experience. *J.Surg.Oncol.* 2000;73:87-94. (Evidenciaszint: B)
31. Szendroi M, Kiss J, Antal I. TI - Surgical treatment and prognostic factors in giant-cell tumor of bone. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2003;70(3):142-50.* 2003. (Evidenciaszint: B)
32. van der Eijken JW. Strategy in the treatment of benign bone tumors: an overview. [Review] [19 refs] [Editorial. Review. Review, Tutorial] . (Journal of Pediatric Orthopaedics, Part B. 7(4):249-52, 1998 Oct.Editorial. Review. Review, Tutorial.). 2005. Ref Type: Generic (Evidenciaszint: C)
33. Veth R, van Hoesel R, Pruszczynski M, Hoogenhout J, Schreuder B, Wobbes T. Limb salvage in musculoskeletal oncology. *Lancet Oncol.* 2003;4:343-50. (Evidenciaszint: B)
34. Wagner LM, Neel MD, Pappo AS, Merchant TE, Poquette CA, Rao BN et al. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2001;23:568-71. (Evidenciaszint: D)
35. Winkler K, Bieling P, Bielack S, Delling G, Dose C, Jurgens H et al. Local control and survival from the Cooperative Osteosarcoma Study Group studies of the German Society of Pediatric Oncology and the Vienna Bone Tumor Registry. *Clin.Orthop.* 1991;79-86. (Evidenciaszint: A)
36. Wuisman P, Harle A, Nommensen B, Reiser M, Erlemann R, Roessner A et al. [Giant cell tumor of bone. An analysis of 69 cases]. *Z.Orthop.* 1989;127:392-5. (Evidenciaszint: B)

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.ortopedtarsasag.hu
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

„II szintű / B kategóriájú” ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú” ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú” ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
az emlő daganatainak ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett: Nukleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további betegutakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

1.2. Rövidítések

AI: aromatázgátló;
DCIS: in situ ductalis carcinoma
ER: ösztrogén receptor
ET: endokrin terápia
GnRHa: gonadotropin releasing hormon analóg;
HG: hisztológiai grade
IH: immunhisztokémia
KT: kemoterápia
LCIS: in situ loularis carcinoma
NG: nukleáris grade
PAI: plazminogén aktivátor inhibitor
PgR: progeszteron receptor
RT: radioterápia
TAM: tamoxifen;
uPA: urokináz plazminogén aktivátor

1.3. A betegség/állapot leírása

1.3.1. Kockázati és kiváltó tényezők

Az életkor, a családi anamnézis és mind az endogén, mind az exogén petefészekhormon-expozíció jelentősen fokozza az emlőrák kialakulásának rizikóját. Az étkezésnek, az alkoholfogyaszásnak és egyéb exogén tényezőknek az előbbiekhez képest kisebb szerepe van az emlőrák kialakulásában.

Bizonyított (vastag szedés) és feltételezett (normális szedés) rizikótényezők emlőrákra

Familiáris	**elsőfokú rokon(ok) emlőrákja**
Endokrin	**korai menarche** **késői menopauza** **kihordott terhesség hiánya 30 éves korig** **ösztrogénpótlás** **> 5 éven át antikoncipiens szedés: az elsőkihordott terhesség előtt >4 éven át**
Emlőbiopszia vagy műtét	**proliferativ elváltozás vagy rák miatt**
Életmód	alkoholfogyasztás premenopauzálisan soványság menopauzálisan súlyfelesleg magas telítettzsírsav-tartalmú diéta

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Szövettani típus	Emlőrák rizikó relatív
Nem proliferatív	
fibroadenoma	1
cysta	1
ductectasia	1
adenosis	1
metaplasia (apocrin vagy laphám)	1
enyhe hámhyperplasia atypia nélkül	1
Proliferativ	
kifejezett hámhyperplasia atypia nélkül	1,5-2
sclerotizáló adenosis a	1,5-2
typusos lobuláris vagy ductális hyperplasia	4-5
lobuláris-carcinoma in situ	8-10

1.3.2. Genetikai háttér

Az örökletes formák hátterében leggyakrabban DNS károsodás kijavításában szerepet játszó *BRCA1* és *BRCA2* tumorszuppresszor gének mutációja áll. BRCA pozitív esetben az utódoknál a manifesztáció gyakorisága 90% feletti.

A TP53 tumorszuppresszor gén mutációja az emlőrákok 30-50%-ban mutatható ki. A TP53 funkció kiesésének következtében a betegség kevésbé reagál a kezelésre, feltehetően az apoptozisra való csökkent hajlam, a megnövekedett genom instabilitás és angiogenezis következményeként.

1.3.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata, életük folyamán kb. 5-10%-ban várható kialakulása. (40 éves korban 1/250, 60 éves korban 1/35 a kialakulás esélye.). Az összes carcinoma kb. 20%-a emlőrák.

Magyarországon 2005-ben 7550 új esetet regisztráltak és 2004-ben 2285 nő halt meg a betegség következtében. A férfi-nő arány 1/100.

1.3.4. Jellemző életkor és nem.

Az emlőrák 30 éves kor alatt ritka, bár az életkori gyakoriság a fiatalabb életkor felé tolódik. Ezt követően az előfordulása 50 éves korig növekszik, majd egy plateu szakasz, majd az incidencia ismételt meredek emelkedése észlelhető.

A férfi-nő arány 1/100.

1.3.5. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Az emlő daganatai leggyakrabban fájdalmatlan csomóként jelentkeznek, melyet a beteg saját maga, vagy klinikai/szűrővizsgálat fedez fel. Ritkábban a tumor a gyors növekedés mellett látható jeleket is mutat (pl. bőrpír, ödéma, behúzódás a bőrön, a bőr kifekélyesedése stb.).

Amennyiben a tumor távoli áttéteket képez, úgy az áttét elhelyezkedésének függvényében okozhat kompressziós tüneteteket.

1.3.6. Érintett szervrendszer(ek) - A tumor kiindulása és terjedése

A tumor helyzetét az anatómiai szubrégiók szerint határozzuk meg.

emlőbimbó	2%	külső-felső negyed	40%
centrális régió	18%	külső-alsó negyed	10%
belső-felső negyed	10%	axillaris nyúlvány	10%
belső-alsó negyed	10%		

(Férfinél hasonló a beosztás, de a mirigy mérete miatt nehéz a subrégiók között pontosan differenciálni.)

A viszonylag lassan növekvő daganatok a női emlőben sokáig a mirigyállományra lokalizálódnak. Az intraductalisan vagy -lobularisan elhelyezkedő tumor hosszabb-rövidebb idő után áttöri a basalis membránt és invazívvá válik. A sejtkinetikai vizsgálatok szerint a daganatsejtek kb. 25-30 osztódáson mennek át, míg elérik az 1 cm-es nagyságot. A daganat növekedése során eléri a Cooper-szalagokat és a bőrön jellegzetes behúzódást (plateau-tünet) okozhat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az emlőmirigyen túlterjedő daganat infiltrálja a subcutan zsírszövetet, majd a bőrt is. Elérheti és deformálja az areolát és a mamillát.
A mellkasfal infiltratiója esetén eléri és roncsolja a pectoralis izmokat, a m. serratus anteriort, az intercostalis izmokat, elpusztíthatja a bordákat. Közvetlenül betörhet a mellüregbe, infiltrálva a fali- és viscelaris pleurát, majd a tüdőt.
A daganat limfogén és/vagy haematogen úton képez áttétet. Leggyakrabban az azonos oldali axillaris, supraclavicularis és az a. mammaria interna menti nyirokcsomók érintettek.

Regionális (ipsilateralis metasztázisok elhelyezkedése a következő:

1. axillaris és interpectoralis-,
   (i) Level I. (alsó axillaris)
   (ii) Level II. (középső axillaris)
   (iii) Level III. (apicalis)

2. infraclavicularis-,
3. a.thoracica interna mentén elhelyezkedő-,
4. supraclavicularis- nyirokcsomókban.

Egyéb nyirokcsomó áttét (cervicalis, contralat. a. thoracica int. körüli) távoli áttétnek (m) minősül. Regionális metasztázis az azonos oldali hónalji és az azonos oldali parasternalis nyirokcsomó áttéte. A betegség prognózisának fontos meghatározója az áttétes nyirokcsomók száma, az infiltratio mérete, kiterjedése (tokra, környező zsírszövetre, erekre, plexusra, mellkasfalra).

Az őrszem (sentinel) nyirokcsomók
A tumor nyirokelvezetésének útjában elhelyezkedő „első" nyirokcsomó a sentinel (őrszem, ajtónálló) nyirokcsomó(k), amelyekben leghamarabb alakulhatnak ki limfogén áttétek. Kimutatásuk a tumor körül vagy periareolarisan beadott festékoldatokkal (patentkék stb.) vagy 99 m Technéciummal jelölt albumin aggregatumok peritumoralis infiltratiojával történik. Az őrszem-nyirokcsomóban felhalmozódik a festék és/vagy az izotóp, amit gamma-kamerával lokalizálnak. Ha a sentinel nyirokcsomóban áttét van, valószínűsíthetően az axillaris nyirokcsomók is érintettek, ha negatív, általában az axilla is tumormentes. A sentinel nyirokcsomó vizsgálatával tehát elkerülhető a kb. 30-35%-ban felesleges és gyakran szövődményeket okozó axillaris blokkdissectio.
A hematogén metasztatizálás elsősorban csontokban (70%), tüdőben és a pleurán (60%), májban (50%), mellékvesékben lép fel. Ritkább az agyi, bőr- és petefészekáttét.

1.3.7. Gyakori társbetegségek
Az emlő rosszindulatú daganataihoz nem társul jellemző betegség, kivéve a BRCA1/BRCA2 pozitívitással jellemzett daganatokat, melyeknél gyakori társuló betegség a petefészekrák.

II. Diagnosztikai eljárások

A diagnosztikai eljárások **célja**, hogy megfelelő információk álljanak rendelkezésre a kezelés megtervezéséhez (prediktív faktorok) a prognózis becsléséhez (prognosztikai faktorok) és a beteg TNM és stádiumbeosztásának megadásához.

2.1. Anamnézis
A szokásos anamnesztikus adatokon kívül rögzíteni kell:

- az emlőrák, petefészekrák familiáris előfordulását
- egyéb tumoros megbetegedés familiáris előfordulását
- az első és utolsó menstruáció idejét
- az első szülés idejét
- terhességek (szülések és abortuszok) számát
- hormonális rendellenességeket
- nőgyógyászati műtéteket
- előzetes emlőműtéteket
- hormonális kezeléseket (fogamzásgátlók, hormonpótló kezelések)
- táplálkozási szokásokat (állati zsiradékok, alkohol túlzott fogyasztása)

2.2. Fizikális vizsgálatok

- megtekintés (emlő aszimmetria, bőrtünet);
- tapintás (az emlő négy kvadránsa, az emlőbimbó, a hónalj és az infra-, supraclavicularis nyirokrégió), korábbi műtéti hegek vizsgálata

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3. Kötelező diagnosztikai eljárások - prognosztikai tényezők
A beteg kivizsgálásának és az emlődaganat hisztopatológiai feldolgozásának a célja a betegség prognózisának és kezelhetőségének megismerése.

Prognosztikai faktor: a diagnózis időpontjában meghatározott paraméter, amely kapcsolatba hozható a betegségmentes vagy abszolút túléléssel szisztémás - adjuváns kezelés nélkül.
Az általánosan elfogadott számítógépes prognosztikai program, az Adjuvantonline® használata javasolható (www.adjuvantonline.com).
Prediktív faktor: bármely mért adat, amely kapcsolatban van a terápiára adott válasszal, vagy a válasz hiányával.

A legfontosabb prognózist befolyásoló tényezők

- A tumor mérete
- TNM stádium
- Nyirok- és vérér, valamint perineurális invasio
- Szövettani típus
- Szövettani grade (differenciáltság)
- Szteroid (ER alfa, -béta, PgR) receptor tartalom
- HER-2 membrán expresszió
- DNS ploidia (hisztogram alapján)
- Proliferációs kapacitás (S fázis frakció, thymidin jelölődési index, stb).

A felsoroltak közül bizonyítottan **prediktív jellegű**: a szteroid-receptor és a HER-2 receptor tartalom. [1.]

TNM rendszer
A betegség stadiumát a tumorméret (T), a regionális nyirokcsomó érintettség (N) és a távoli metasztázisok jelenléte/hiánya megadása révén állapíthatjuk meg.
T - az elsődleges tumor mérete

TX	A primer tumor nem ítélhető meg
T0	Nincs kimutatható primer tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductalis in situ carcinoma
Tis (LCIS)	Lobularis in situ carcinoma
Tis (Paget)	Paget kór tumor nélkül (ha a Paget kór tumorral társult, a tumor mérete szerint osztályozunk)
T1	2 cm-es vagy ennél kisebb átmérőjű tumor
T1mic	0,1 cm-es vagy kisebb átmérőjű microinvasio. (Mindig patológiai klasszifikáció)
T1a	A tumor 0,1 cm-nél nagyobb de nem haladja meg a 0,5 cm-t
T1b	A tumor 0,5 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 1 cm-t
T1c	A tumor 1,0 cm-él nagyobb, de nem haladja meg a 2 cm-t
T2	A tumor 2 cm-nél nagyobb de nem haladja meg az 5 cm-t
T3	A tumor 5 cm-nél nagyobb átmérőjű
T4	Bármely méretű tumor közvetlen mellkasfalra (a), vagy bőrre (b) terjedéssel
T4a	Mellkasfalra terjedés
T4b	Ödéma (a peau d'orange-t) vagy a bőr kifekélyesedését, vagy szatellita bőrgöböket is beleértve azonos emlőben
T4c	Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen
T4d	Gyulladásos (inflammatoricus) carcinoma

regionális nyirokcsomók(N)

NX	A regionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg (pl. eltávolítás után)
N0	Nincs regionális nyirokcsomó áttét
N1	Áttét a mobilis azonos oldali nyirokcsomó(k)ban
N2	Azonos oldali egymással vagy a környező szövetekkel összekapaszkodott nyirokcsomóáttétek

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

N2a Azonos oldali nyirokcsomó áttétek egymással vagy a környező Struktúrákkal összekapaszkodva

N2b Áttét csak klinikailag kimutatható* azonos oldali mammaria interna menti nyirokcsomókban, klinikailag kimutatható hónalji nyirokcsomó áttét nélkül

N3 Áttét az azonos oldali infraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban hónalji nyirokcsomó érintettséggel vagy anélkül, vagy klinikailag észlelhető azonos oldali mammaria interna nyirokcsomókban klinikailag észlelhető hónalji nyirokcsomó áttétek megléte esetén, vagy áttét az azonos oldali supraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban hónalji vagy mammaria interna nyirokcsomó részvétellel

N3a Áttét az azonos oldali infraclavicularis nyirokcsomó(k)ban

N3b Áttét az azonos oldali mammaria interna menti nyirokcsomó(k)ban és a hónalji nyirokcsomó(k)ban

N3c Áttét az azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó(k)ban

Távoli áttétek (M)

MX Távoli áttét nem határozható meg

M0 Nincs Távoli áttét

M1 Távoli áttét van (azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó áttétet is beleértve

* Klinikailag kimutatható: képalkotóval ábrázolható (kivéve a lymphoscintigraphiát), vagy fizikális vizsgálattal észlelhető.

A műtét utáni patológiai pTNM

Célja:

- Hisztológiai diagnózis és szövettani típus meghatározása a WHO által javasolt kódolással.
- A tumor pontos lokalizálása és uni- vagy multicentrikus voltának megállapítása.
- A tumor átmérőjének (invazív komponens) pontos meghatározása.
- Az invasio zónájának hisztológiai meghatározása, az erekbe való betörés megállapítása.
- A nyirokcsomó-metasztázis megerősítése vagy kizárása, az áttétes nyirokcsomók számának és nagyságának megállapítása, makro- és mikrometasztázisok elkülönítése, az invasio kiterjedésének leírása (nyirokcsomó tokja, környező szövetek).

pT-primer tumor

Patológiai pT: azonos a klinikai T osztályozással, de méretben csak az invazív komponens szövettani metszeten mért átmérője számít.

pN- regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása

Az osztályozáshoz legalább level I dissectio szükséges, és a vizsgált nyirokcsomók száma legalább 8 legyen.

pNX A regionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg. (nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították), kevesebb, mint 8 eltávolított nyirokcsomó.

pN0 Nincs regionális nyirokcsomó áttét.

pN0i (-) szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomó áttét, negatív IHC.

pN0i (+) szövettanilag nincs regionális nyirokcsomó áttét, pozitív IHC, az IHC pozitív sejtek együttese nem nagyobb 0,2 mm-nél.

pN0 (mol-) szövettanilag nincs regionális nyirokcsomó áttét, negatív molekuláris biológiai leletek (RT-PCR).

pN0 (mol+) szövettanilag nincs regionális nyirokcsomó áttét, pozitív molekuláris biológiai leletek (RT-PCR).

pN1mic mikrometastasis (nagyobb mint 0,2 mm, kisebb mint 2,0 mm)

pN1 áttét 1-3 azonos oldali hónalji nyirokcsomóban és/vagy a mammaria interna menti nyirokcsomókban, mikrometastasis a sentinel nyirokcsomóban

pN1a áttét 1-3 hónalji nyirokcsomóban

pN1b áttét a mammaria interna menti nyirokcsomókban csak őrszem nyirokcsomó vizsgálattal észlelt mikroszkopikus betegséggel, képalkotó vagy fizikai vizsgálattal nem észlelhető.

pN1c áttét 1-3 hónalji nyirokcsomóban és a mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi a pN1b alatt leírt feltételekkel.

pN2 áttét 4-9 hónalji nyirokcsomóban vagy fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotóval kimutatható mammaria interna nyirokcsomó áttét, hónalji nyirokcsomó áttét nélkül.

pN2a áttét 4-9 hónalji nyirokcsomóban

pN2b klinikailag kimutatható mammaria interna menti nyirokcsomó áttét hónalji nyirokcsomó áttét nélkül.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

pN3 áttét 10 vagy több hónalji nyirokcsomóban, vagy infraclavicularis nyirokcsomókban, vagy klinikailag kimutatható azonos oldali mammaria interna nyirokcsomókban 1 vagy több hónalji nyirokcsomó jelenlétében, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban klinikailag ki nem mutatható mikroszkopikus mammaria interna menti nyirokcsomó áttétekkel, vagy azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó áttétek.

pN3a áttét több mint 10 hónalji nyirokcsomóban, vagy áttét az infraclavicularis nyirokcsomókban

pN3b klinikailag kimutatható áttét azonos oldali mammaria interna menti nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt, vagy áttét több, mint 3 hónalji nyirokcsomóban és mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi csak őrszem nyirokcsomó vizsgálattal mikroszkóposan kimutatható, de klinikailag nem észlelhető.

pN3c azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó áttétek

pM- távoli metasztázis

pM-nek csak akkor klasszifikáljuk a távoli áttétet, ha annak hisztológiai vizsgálata megtörtént (tehát az áttétet műtéttel eltávolították vagy abból biopsia történt).

Stádiumbesorolás

Stádium	*T*	*N*	*M*
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0, N1, N2	M0
III C	bármely T	N3	M0
IV	bármely T	bármely N	M1

* T1mic is beleértve

** a prognózis N1a-ban pN0-val azonos.

2.3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

- Teljes vérkép
- Májfunkció: GOT, AP, GGT, se Bi
- Vesefunkció: CN, kreatinin
- Ionok: NA, K, Ca
- Tumormarkerek: CA15-3, CEA, CA549 (breast cancer associated antigen) áttét esetén érzékenyebb, mint a CEA.
- Hormonok: FSH, LH, nemi hormonok (E1, E1-S, E2, TE, AD, DHEA, DHEA-S)
- Biokémiai hormon receptor meghatározás (DCC technika) - A

  Az emlőrák jellemzése során elsődleges teendő a daganat hormonérzékenységének megállapítása, amelynek ismeretében a kezelési módok megválasztása racionálisabb alapokra helyezhető. A receptorstátusz fontos a prognózis szempontjából: a receptor-pozitív betegek túlélése kedvezőbb, mint a receptor-negatívaké. [I.]

  A daganatos szövet hormonfüggőségének megállapítására a biokémiai DCC módszert alkalmazzuk a legrégebben. Ez a technika a szabad - endogén hormon által el nem foglalt - receptorkötési helyek kimutatását teszi lehetővé, azaz a ténylegesen funkcionáló receptorstátuszról ad felvilágosítást. Ezzel a módszerrel mind az ösztradiolreceptor (ER) mind a progeszteronreceptor (PgR) kvantitatíve mérhető.

  Határértékek:

  ER-negatív: < 10 femtomol/mg citoszol protein

  ER-pozitív: ≥ 10 femtomol/mg citoszol protein

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

PgR-negatív: < 20 femtomol/mg citoszol protein
PgR-pozitív: ≥ 20 femtomol/mg citoszol protein

Az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett a biokémiai hormonmeghatározás szerepe háttérbe sorult.

2.3.2. Képalkotó vizsgálatok

Az emlő és a nyirokrégiók vizsgálata

- **Mammográfia** - 30 év felett kötelező, de többször szült nőknél a nagyobb emlőknél esetleg 30 év alatt is/, szükség esetén kiegészítve célzott-, nagyított felvételekkel, vezérelt mintavétellel
- **emlő UH** vizsgálata - 30 év alatt, ill. a mammográfiát kiegészítendő, vagy megerősítendő kérdéskor/szükség és lehetőség szerint Color Dopplerrel, vezérelt mintavétellel kiegészítve.
- **MR mammográfia** - ha a mammográfia és az UH-vizsgálat alapján a tumor jelenlétéről nyilatkozni nem lehet; dens emlőknél, metastaticus axilláris nyirokcsomó mellett primér tumor keresésekor, ismert daganatnál a multiplicitás vizsgálatára, magas rizikójú betegcsoportban tumor keresésre
- **Szcinti-mammográfia** - az érzékeny radiológiai és intervenciós módszerek kialakulása előtt használt módszer, amelynek a korai emlőrákok diagnosztikai protokolljában nincsen helye. A módszer érzékenysége és specificitása lényegesen alacsonyabb, mint kívánatos.
- **Ductográfia**
- **PET/CT** vizsgálatról kevés evidencia áll rendelkezésre. Amennyiben az egyéb képalkotók eredménytelenek, úgy megfelelő indikációknak tarthatók az alábbiak: okkult primer tumor keresés, recidíva gyanú, esetleg disszeminációkeresés. Szűrés, karakterizálás céljára a PET, PET-CT nem alkalmazható.

Távoli áttét helyeit vizsgáló módszerek:

- **UH vizsgálat:** has, nyak, mellkasfal vizsgálata. St.I, II, III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező hasi ultrahang vizsgálat elvégzése.
- **Hagyományos röntgen vizsgálat**:
  - Mellkas felvétel, sz.sz. átvilágítással kiegészítve. St. III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező a CT vizsgálat elvégzése.
  - Csont felvétel- az izotóp vizsgálattal, ill. a beteg fájdalmas régiójával korreláló célzott CT vagy MR vizsgálat.
- **Áttekintő csontszcintigráfia /a**z in situ (St. 0) és a korai invazív (St. I, II) emlőrák esetekben a csont scan nem kötelező vizsgálat/.
- **Rutinszerü csontszintgráfia javasolt:**
  - csontmetasztázis klinikai gyanújakor
  - tünetmentes esetekben:
    - St. III, IV eseteiben,
    - négynél több hónalji nyirokcsomó metasztásis előfordulásakor
- **Csontvelő szcintigráfia** jelzett antigranulocyta MAb-vel:
  - alkalmazható a csontszcintigramon megfigyelt bizonytalan dignitású, általában soliter lézió differenciál diagnózisára (velőűri metasztázis)
  - kiterjedt folyamat esetén a csontvelői rezerv kapacitás becslésére kemoterápia előtt.
- **CT**- CT végzendő, a tüdő és a mediasztinális metasztázis vizsgálatakor, ha a hagyományos röntgen vizsgálat alapján kiegészítendő, vagy eldöntendő többlet információra van szükség. Korszerűen a metastasis keresés és követés is CT-vel történik. Hasi CT vizsgálatot végzünk, ha a hasi UH vizsgálat alapján megerősítendő, kiegészítendő, vagy eldöntendő többlet információra van szükség.
- **MRI**-agyi metaszázis kereséskor alapvizsgálat. Kiegészítésként MR vizsgálat végzendő a mediastinum megítélésére, lágyrészgóc-érképlet elkülönítésére a tumor mellkasfali infiltrációjának kimutatására, hasi parenchymás szervek (elsődlegesen a máj) pontosabb megitélésére. Csont metastasis klinikai gyanújakor, ha a klinikai kép metastasis lehetőségét veti fel, de az alap csont vizsgálatok /csont izotóp, hagyományos röntgen felvétel/ nem egyértelműek, ill., ha az említett módszerekkel igazolt metastasis esetén az intraspinális terjedést, vagy környező lágyrész infiltrációt szeretnénk megítélni.
- **PET/CT**-Klinikailag metastasis gyanújakor, ha a fenti módszerek metastasist nem igazoltak.

2.3.3. Citológiai és szövettani vizsgálat

2.3.3.1. Aspirációs cytológia és core biopszia

Az aspiratios cytologia mellett a core biopsia is rendkívül fontos a diagnosztikában és terápiás tervezésben. A jelenlegi szakmai gyakorlat core biopsiát vagy vacuum core biopsiát (Mammotome) tart szükségesnek a mikrocalcificatio tisztázásához.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- **Mammográfiával vezérelt sztereotaxiás** mintavétel elsősorban nem tapintható, UH-val nem látható és nem biztosan benignus elváltozásoknál, pl. mikrokalcifikációnál.
- **UH-vezérelt** mintavétel javasolt az emlőből ha a tapintható, v. nem tapintható elváltozás UH-al jól látható. Regionális és nem regionális nyirokcsomókból, hasi parenchymás szervek metasztázisra gyanús elváltozásaiból. Utóbbi esetben core biopszia is végezhető.
- **CT-vezérelt** mintavétel történik azokban az esetekben, ha akár a regionális nyirokcsomó, akár a távoli metasztatikus elváltozás pontosan és biztonságosan csak CT-vel differenciálható el és szúrható meg.
- **MR-vezérelt** mintavétel történik azokban az esetekben, amikor az emlő elváltozása biztonságosan csak MR-rel ábrázolható és célozható.

Az **műtéti** körülmények között eltávolított emlő(részlet), axillaris szövetteni minta patológiai feldolgozása.

- Műtét előtti sebészi próbaexcisio elvégzése általában tilos. Ha a további kezelés meghatározásához a hormonreceptor-státusz aspirációs citológiával nem dönthető el, core biopszia végezhető.
- Műtét alatt szövettani vizsgálat (fagyasztásos szövettani vizsgálat) a primer tumor, a műtéti szél és a nyirokcsomók malignitásának kizárására vagy megerősítésére. A kérdésében nincs valódi konszenzus.
  Általában elfogadott az az álláspont, hogy a szűrésen felfedezett, nem tapintható léziók eseteiben nem tanácsos, a mikrokalcifikációval társuló in situ ductalis carcinomák eseteiben nincs értelme. A megbízható preoperatív diagnosztikus triász eredménye, ideértve a core biopszia eredményét is, kellő biztonságot kell, hogy adjon az operáló sebésznek a műtét pontos tervezéséhez.
  A beteg számára (viszont bizonyos értelemben) előnyt jelent a sentinel nyirokcsomók intraoperatív vizsgálata, ha ennek során igazolódik a metastasis, mert így az axillaris blokkdisszekciót egy ülésben el lehet végezni. Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálata során azonban nem dolgozhatjuk fel a nyirokcsomó egészét, így a negatív eredményt időlegesnek kell tekinteni addig, amíg a fixálás, beágyazás és lépcsőzetes metszés után meggyőződünk a tumor mentességről. Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálatára az imprint cytológiai vizsgálat vagy fagyasztott metszet használatos, a helyi adottságoknak legmegfelelőbbet ajánlott alkalmazni. (European Working Group for Breast Screening Pathology, Cserni G. Pathological Work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1654-1667)

- Műtét utáni szövettani vizsgálat: a műtéti preparátum részletes szövettani vizsgálata.

Immunhisztokémiai (IH) receptormeghatározás

Az IH módszer mind a magban, mind a citoszolban jelenlévő ER és PgR morfológiai kimutatására alkalmas, tehát a daganatos szövetben lévő összes - funkcionáló és nem működő - receptorokat is képes kimutatni. Ezért az IH módszer és a biokémiai DCC technika (ld. laboratóriumi eljárások) kiegészítő eljárásnak tekinthető.

Ahol a feltételek adottak, mind a biokémiai, mind az IH-receptor meghatározást érdemes elvégezni. A költségmegtakarítás és a szakmai ésszerűség szempontjait figyelembe véve a vizsgálatok tervezése az alábbi megoszlásban indokolt:

ER	DCC és IH	minden betegnél
PgR	IH	node negatív betegeknél
ER, Pg R	DCC ÉS IH	node pozitív betegeknél

Ha a tumor a *biokémiai DCC módszerrel negatívnak bizonyul, IH-val viszont pozitív, pozitív receptorstátuszként kell értékelni,* és a betegeknél az ilyen esetekre vonatkozó kezelési protokollt kell alkalmazni. Ugyanez vonatkozik a klinikai gyógyszer kipróbálásokra ("trial"-okra) is.

A szteroidreceptor státusz ismerete meghatározó jelentőségű az emlőrákos betegek komplex kezelésének indikálásakor. Ma rutin vizsgálatra az immunhisztokémiai hormon meghatározás a legelterjedtebb.

2.3.3.2. Az emlődaganatok szövettani típusai

2.3.3.2.1. Az intraductalis proliferatív elváltozások

Ductalis intraepithelialis neoplasia (DIN) Tavassoli 2003, Moinfar és Tavasoli 2005.

Tradicionalis terminologia	**Alternatív terminologia**
Intraductalis hyperplasia	Intraductalis hyperplasia
(flat) lelapult epithelialis atípia	DIN grade 1a (DIN 1a)
Atípusos ductalis hyperplasia *	DIN grade 1b (DIN 1b)
DCIS „low grade" (G1)	DIN grade 1c (DIN 1c)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

DCIS „intermediate” grade (g2)	DIN grade 2 (DIN2)
DCIS „high” grade (G3)	DIN grade 3 (DIN3)

- Ha az elváltozás <2 mm (vagy 2 rések) ADH-nak, ha >2 mm DCIS-nek kell tartani
- Praemalignus (praeinvasiv) neoplasticus proliferációra a carcinoma terminus nem használható. A carcinoma terminus a malignus klinikai viselkedésű invasiv epithelialis neoplasiára alkalmazható.
- Flat epithelialis atypia a „clinging” - DCIS-nek felel meg.

2.3.3.2.2. A lobularis intraepithelialis neoplasia (LIN), atypusos lobularis hyperplasia, in situ lobularis carcinoma LCIS)

Az elváltozás általában multifokális és multicentrikus, gyakran kétoldali és klinikai tüneteket nem okoz. 20 év követési időtartam után 25-30%-ban invasív lobularis vagy ductalis carcinomává alakul.

LIN 1: az érintett acinusok lumenét kisméretű uniform sejtek töltik ki.
LIN 2: a kisméretű uniform sejtek fokozott proliferációja kitágítja és kitölti az acinusokat, a lobularis stroma azonban jól elkülöníti az acinusokat.
LIN 3: A típus: a kifejezetten tág, nagyrészt összefolyó acinusokat a LIN 1-2-ben látható sejtek töltik ki. B típus: a nem tágult acinusokat pecsétgyűrű-sejtek, vagy nagyobb polymorph sejtek töltik ki, esetleges nekrózissal.

A DIN és LIN elkülönítése az E-cadherin és magas molekulasúlyú citokeratin immunhisztokémiai vizsgálatával különíthető el.
DIN eseteiben az E-cadherin erősen pozitív, LIN eseteiben nem expresszál, ezzel szemben a CK34BE12 DIN-ben nem festődik LIN esetekben ++/+++ pozitivitást ad.

A benignus elváltozások közé sorolható az u.n. radialis heg(scar)-RS, vagy komplex sclerotizáló lézió. Ezek az elváltozások csak akkor jelentenek rákrizikót, ha intraepithelialis proliferációkkal társulnak.

2.3.3.2.3. Invasív hám típusú emlődaganatok

Invasív (infiltráló) ductalis carcinoma (IDC) not otherwise specified (NOS), azaz Nem speciális típus (NST) 60-75%.
Kevert típus (eltérő szöveti szerkezet egy tumoron belül).
Pleiomorph típus, - rendkívül változatos, gyakran többmagvú óriássejtes forma.
Carcinoma osteoclastszerű óriássejtekkel - a sejtdús stromában osteoclastszerű óriássejtek láthatók.
Carcinoma melanoticus jelleggel - a Paget kórban és a melanomával kevert formákban van cytoplasmaticus melanin pigment.
Invasiv lobularis carcinoma 5-15%
Klinikailag a multiplicitás és a bilateralitás mellett a csontba történő áttétképzés jellemzi. A tumor szerkezete és a sejtek differenciáltsága és differenciációja szerint számos altípusba sorolják. Klasszikus, pleiomorph, pecsétgyűrűsejtes, apocrin, stb. Az apocrin típus kivételével gyakorlatilag minden esetben szteroid receptor pozitív.
Tubularis carcinoma
Bőséges, helyenként sejtdús, stromális kötőszövetben egyrétegű köb vagy hengerhámmal bélelt csövecskék, a sejtek a lumen felé cytoplasmaticus nyúlványokkal rendelkeznek. Osztódó sejtforma ritka. 100%-ban szteroid receptor pozitív.
Invasív cribriform carcinoma
Kerek cribriform lumeneket tartalmazó tumor, közepes vagy kisméretű sejtekkel. Jó prognózisú szteroid receptor pozitív.
Medullaris carcinoma
a/ típusos medullaris (medullaris lymphocytaer ca.)
b/ Atypusos medullaris (fokális invasív növekedés, kevesebb gömbsejtes infiltráció, stb). Körülírt, puha, metszlapon velős, kissé transparens tumor. A rosszul differenciált pleiomorph sejtek vaskos hálóztosan összefüggő nyalábokat képeznek, intra és peritumoralis tömött lympho-plasmacytás infiltrációval. Sok mitosis látható. Rendszerint szteroid receptor negatív a tumor. A szerzők nagy része relatíve kedvező prognózisúnak tartja.
Mucinosus (mucint termelő, colloid) carcinoma
Viszonylag jól körülírt, puha daganat. *Elkülönítenek;*
a/ mucinosus (colloid) típust - nyáktócsákban tumor sejtcsoportok helyezkednek el.
b/ pecsétgyűrűsejtes formát. Intracytoplasmaticus PAS pozitív nyák felhalmozódással.
c/ mucinosus cystadenocarcinoma típust, apapillaris adenomatosus tumor nyákkal körülvéve.
Jó prognózisú, szteroid receptor pozitív tumor.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Carcinoma neuroendocrin differenciáltsággal

Elkülönítenek;

a/ solid - orsó vagy plasmacytoid, finoman szemcsés cytoplasmájú sejtekből felépülő típust.

b/ atypusos carcinoid-szerű, rosettákat képező kisméretű henger vagy köbsejtekből felépülő típust.

c/ Kis-zabszemsejtes carcinoma-szerű típust.

d/ nagysejtes neuroendocrin típust - a tumorsejtek NSE, synaptophysin, chromogranin pozitivitása jellemző. A prognózis a differenciáltságtól függ.

Invasív papillaris carcinoma

Az esetek nagy része körülírt lobulalt, a cysticusan tágult ductusok falán áthatoló papillaris növedékek infiltrálják a környező szöveteket. Szteroid receptor pozitív, relatíve jó prognózisú forma.

Invasív micropapillaris carcinoma

Néhány sejtből álló papillaris növedékek tágult vascularis lumenekhez hasonló stromális résekben helyezkednek el. A differenciált cytoarchitectonia ellenére agresszív, rossz prognózisú a daganat.

Apocrin carcinoma

Élénk eosinophil, szemcsés vagy vacuolizált cytoplasmával rendelkező, nagyméretű sejtekből épül fel. Feltételezve az apocrin transformációt, valamennyi szövettani ráktípus lehet apocrin jellegű. Androgén receptor pozitív, ösztrogén receptor negatív tumor.

Prognózisa lényegében azonos az invasív ductalis NST rák eseteiben tapasztaltakkal.

Metaplasticus carcinoma

Tisztán epithelialis formák.

Laphám sejtes carcinoma.

Adenosquamosus carcinoma.

Adenocarcinoma orsósejtes metaplasiával.

Mucoepidermoid carcinoma

Kevert carcinoma, epithelialis mesenchymalis metaplasiával.

Carcinoma csontos differenciációval.

Carcinoma porcos differenciációval.

Matrix termelő carcinoma (porcos-csontos metaplasiával).

Carcino-sarnomák, ez utóbbiak rendkívül agresszív tumorok.

Lipid-gazdag (rich) carcinoma

A tumorsejtek túlnyomó többsége a cytoplasmában neutralis lipidet tartalmaz. Agresszív, rossz prognózisú daganat.

Secretios (juvenilis) carcinoma.

Differenciált, solid, microcysticus, tubularis szerkezetű tumor. Nagy mennyiségű intra- és extracellularis, tejszerű secretummal. Rendkívül kedvező kórlefolyású daganat.

Onkocytas carcinoma

A solid, vagy mirigyes szerkezetű tumor rendszerint körülírt, a tumorsejtek ovális vagy polygonalis alakúak, bőséges, finoman szemcsés eosinophil cytoplasmával (mitochondriumok) kerek vagy ovális, monoton maggal.

A prognózis még nincs meghatározva.

Adenoid cysticus carcinoma: adenocysticus basalsejtes, cylindromatosus carcinoma)

Trabecularis, tubularis, cribriform és solid formák fordulnak elő. Un. basaloid és eosinophil sejtekből épülnek fel. Differenciált, jó prognózisú tumor, kb. 10%-ban képez távoli metastasist.

Acinus-sejtes carcinoma (ACCA)

Solid microcystás és microglandularis formákat írtak le. A tumorsejtek cytoplasmája szemcsés amphophil, a sejtmagok szabálytalan alakúak. Relatíve gyakoriak a mitosisok. Rossz prognózisú daganatok.

Glycogen-gazdag (rich) világos-sejtes carcinoma

A tumor solid, ritkán tubularis és papillaris szerkezetű. A polygonalis tumorsejtek élesen elhatároltak, a világos vagy finoman szemcsés cytoplasmában PAS pozitív diastase labilis glycogén mutatható ki. A hyperchrom magokban prominens nucleolusok vannak. Ezt a rákféleséget agresszív tumornak tartják.

Sebaceosus carcinoma

Változó nagyságú sebaceosus sejtekből épül fel, a sejtek ovális vagy orsó alakú, ritkán lipoblast-szerű sejtekkel, esetlegesen eosinophil cytoplasmával. A prognózis bizonytalan.

Inflammatoricus (gyulladásos) emlőrák

Ezt a carcinoma típust lényegében a jellegzetes bőrtünetek alapján diagnosztizálják. Az emlő bőre erythemas, odémás, narancshéjtünettel, érzékenységgel, a bőr forróságával, és néha tapintható tumorral. Az elváltozások hátterében a cutan nyirokerek túlnyomórészt daganatsejtekkel történő elzáródása áll. A tüneteket okozó tumor rendszerint grade III, dedifferenciált ductalis NST carcinoma, amely általában szteroid receptor negatív és HER-2 pozitív. A kórlefolyás agresszív, a prognózis kiemelkedően rossz.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Myoepithelialis differenciációt mutató daganatok

Az immunhisztokémia lehetővé tette az un. basalis típusú myoepithelialis (me) emlőtumorok elkülönítését. A simaizom aktin, a p63, a Calponin, Caldesmon, Maspin, stb. jelzi a tumorsejtek myoepithelialis jellegét. A myoepithel fő typusai az ún. világossejtes és az orsósejtes forma. Egyes esetekben azonban a dedifferenciált sejtek myoepithelialis differenciációja csak immunhisztokémiával bizonyítható.

Adenomyoepitheliomák

a/ adenomyoepithelioma benignum,

b/ adenomyoepithelioma malignum.

A hámmal bélelt mirigyeket orsó alakú, vagy világos cytoplasmájú myoepithelialis sejtek veszik körül. A hám és a myoepithelialis komponens is mutathat malignus transformációt. Az adenomyoepitheliomák ritkán képeznek áttéteket, főleg a regionális nyirokcsomókban.

Myoepithelioma benignum

Rendszerint az orsósejtes forma alakul ki. El kell különíteni IH-val az un. orsósejtes carcinomától.

Myoepithelioma malignum (myoepithelialis carcinoma).

Véleményünk szerint csaknem valamennyi szövettani typusban kimutatható a myoepithelialis differenciáció, gyakran valamennyi tumorsejtben, ritkábban csak a tumorsejtek egy részében - „epimyoepithelialis" carcinoma. A differenciált orsósejtes myoepithelialis carcinomák relatíve jó prognózisúak, de az újabban elkülönített basalis típusú tumorok agresszív biológiai viselkedést mutatnak.

2.3.3.2.4. Az emlő mesenchymalis tumorai

Ezek az emlőben ritkán előforduló tumorokat a pathologiai fejezet terjedelme miatt részletesen nem tárgyaljuk, csak felsoroljuk a különféle típusokat.

- Haemangioma
- Angiomatosis
- Haemangiopericytoma
- Pseudoangiomatosus stromalis hyperplasia
- Myofibroblastoma
- Fibromatosis (agresszív)
- Inflammatoricus myofibroblastos tumor
- Lipoma
- Angiolipoma
- Angiosarcoma
- Liposarcoma
- Rhabdomyosarcoma
- Osteosarcoma
- Leiomyoma
- Leiomyosarcoma

2.3.3.2.5. Fibroepithelialis (bifázisos emlőtumorok)

Fibroadenoma (FA)

a/ pericanalicularis: a mirigyeket burjánzó stromális kötőszövet veszi körül.

b/ intracanalicularis: a stromális kötőszövet a mirigyeket résszerűvé nyomja össze.

Myxoid variáns: Carney syndroma részjelenségeként alakul ki.

Juvenilis FA. Fiatal korban változó, klinikailag eltűnhet, újra kifejlődhet.

Phylloid tumorok (Cystosarcoma phylloides)

a/ benignus

b/ borderline

c/ malignus - a sejtdús stromában számos, részben atypusos osztódó sejt > 10 osztódás 10 nagylátótérben.

Periductalis stromális sarcoma. A cysticusan tágult ductusokat burjánzó, sejtdús, megnyúlt sejtekből álló sarcomtosus szövet öleli körül.

Emlő hamartoma

Ritka, tumorszerű elváltozás, amelyben tokba zárva az emlő valamennyi szövetfélesége megtalálható.

Az emlőbimbó tumorai

Bimbó adenoma

Syringomatosus adenoma

Paget kór.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A bimbó és a bimbóudvar hámjában nagy világos cytoplasmájú atípusos sejtek, amelyek rendszerint a szomszédos ductusok carcinomájával társulnak. A tumorsejtek HER-2 pozitivitást mutatnak. A prognózis az intraductalis carcinoma kiterjedésébvel és differenciáltságával függ össze.

Az emlő elsődleges malignus lymphomája

Ritkaságuk miatt csak felsorolás

- Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
- Burkitt lymphoma
- Extranodalis marginalis zona, B sejtes MALT típusú lymphoma
- Follicularis lymphoma

Áttéti tumorok

Lymphoma és leukaemia után a melanoma malignum áttét a leggyakoribb, ezután a rhabdomyoarcoma, valamint a tüdő, ovarium, vesék, pajzsmirigy, cervix, gyomor és prostata daganatok képeznek áttétet emlőben.

2.3.3.2.6. Férfi emlő daganatai

Gynecomastia: nem daganatos elváltozás szövetileg a felszaporodott ductusokat cellularis myxoid stroma veszi körül, amely fibroblastokból, myofibroblastokból áll. Az elváltozás recidiválhat, és ritkán atípusos hyperplasia DCIS is kialakulhat.

Carcinoma ritka, az emlőrákok 1%-át teszi ki.

A női emlőrákokhoz hasonló szöveti szerkezet mellett ritkább a lobularis invasiv carcinoma típus. A prognózis is hasonló a női emlőrákok prognózisához.

2.3.3.2.7. Szokatlan klinikai megjelenésű emlőrákok

Ezek a klinikailag különleges formák rendszerint ductalis típusok, a gyerekkori eseteket kivéve általában rossz prognózisúak. Agresszív viselkedésük oka egyrészt a gyulladás következtében kialakult gyors szóródás (inflammatoricus carcinoma), valamint a proliferációt elősegítő hormonstimuláció, másodsorban pedig a késői felismerés.

- Carcinoma terhességben és lactatio alatt.
- Occult emlőrák axillaris nyirokcsomóáttéttel.
- Carcinoma ectopiás emlőmirigyben.
- Carcinoma gyerekekben.

2.3.3.2.8. Öröklődő vagy familiaris emlőcarcinoma

Az un. öröklődő, vagy familiaris emlőcarcinoma mutáns BRCA1 és BRCA2 szuppresszor génnel rendelkező nőkben alakul ki. A sporadikus emlőrákokkal összehasonlítva magas nuclearis „grade-del, proliferációs kinetikával rendelkezik. Rendszerint szteroid receptor negatív. Gyakoribb a medullaris, illetve lobularis szövettani típusú.

2.3.3.2.9. A DNS microarray vizsgálatokkal a gén expresszios profil alapján 5 szubtípust lehet elkülöníteni.

A gén expressziós mintázat különbözősége valószínűsíthetően a tumorok alapvetően eltérő sejt biológiáját tükrözi. Emellett a szubtípusoknál megfigyelhető molekuláris eltéréseket a klinikai viselkedés is követi.

A következő 5 csoportot különítették el

- **Luminális A** : (ER+ és/vagy PrR+, Her2 -)
- **Luminális B** : (ER+ és/vagy PrR+, Her2 +)
- **Her2+/ER-**: (ER-, PrR-, Her2+)
- **Basal-like**: (ER-, PrR-, Her2-, Ck5/6 +, és/vagy Her1 +)
- **Normal breast like:** csak a gén cluster alapján különül el, nincs külön immunfenotípus.

2.3.4. Egyéb vizsgálatok

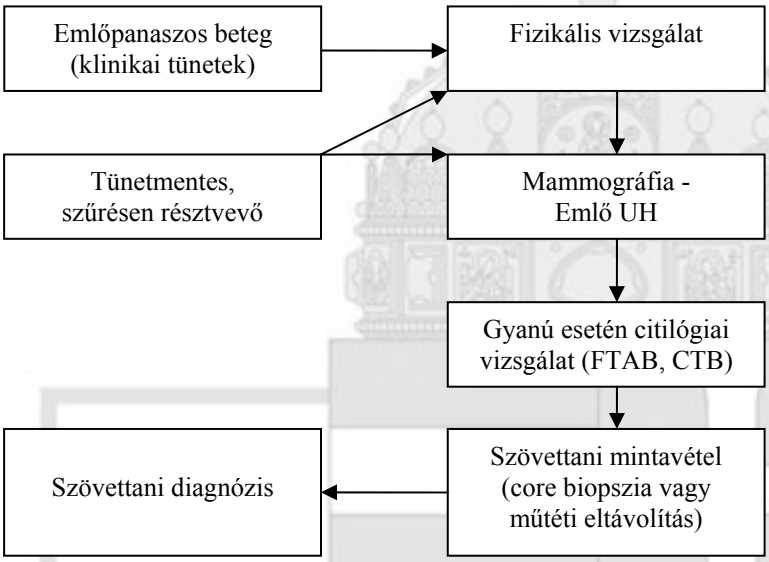
Egyéb, a prognosztikus és prediktív faktorok szempontjából fontos vizsgálatok:

- **EGFR-; uPA/PAI, COX2 vizsgálat szövettani mintából**
- **IGF-meghatározás szérumból**
- **PTHrP meghatározás szérumból**

Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3.5. Diagnosztikai algoritmusok



III. Kezelés

Az emlőrák korszerű **multidiszciplináris kezelése** magas színvonalon csak akkor lehetséges, ha a beteg vizsgálatait és gyógykezelését végző valamennyi szakterület igényes művelésének és folyamatos, szoros együttműködésének személyi és tárgyi feltételei adottak. Ez legcélszerűbben **Onkológiai Központok** köré szerveződve valósítható meg. A terápiás javallatot **Onkológiai Bizottság** határozza meg, amelyben a radiológia, onkopathológia, speciális labordiagnosztika, sebészet, klinikai onkológia (kemo-, endokrin-, immun- és szupportív terápia), sugárterápia képviselője feltétlen vegyen részt. A bizottság a javallatot a diagnózis pontosításával együttesen, még a tervezhető beavatkozásokat megelőzően konzultálja, mert csak így van mód a legmegfelelőbb primer (sebészi vagy neoadjuvans) terápia meghatározására. Kívánatos minél több emlőrákos beteg számára lehetővé tenni az ellenőrzött klinikai vizsgálatokban ("trial") való részvételt.

3.1. Sebészeti ellátás

3.1.1. Jóindulatú emlődaganatok sebészeti ellátása

Ciszta

A többgócú mikrocisztás mastopathia nem tartozik a sebészi ellátás körébe, azonban nagyobb ciszták esetén, különösen ha azokban intracisztikus növedék is található a műtét szóba jön (proliferatív elváltozás a cisztában papilloma → karcinóma veszélyt jelent).

Fibroadenoma:

A fibroadenomák eltávolítása növekedési készségük miatt minden életkorban ajánlatos, noha malignizálódási készsége gyakorlatilag elhanyagolható.

Intraductalis papilloma (váladékozó emlő)

Műtéti megoldása a műtőasztalon festékanyaggal végzett tejút feltöltés irányítása mellett az érintett emlőszövet eltávolítása.

3.1.2. Rosszindulatú emlődaganatok sebészeti kezelése

Hám eredetű, rosszindulatú daganat az emlőrák, amely az emlő mirigyacinusaiból, kivezető csöveiből, vagy ritkán az emlőbimbóból kiinduló malignus elváltozás /TNM . klinikai és patológiai beosztás/. Az I-II-IIIa- és operábilis IIIc stádiumú emlőrák sebészi kezelése csak a korrekt, több komponensű onkológiai kezelés részeként végezhető. A társszakmák tevékenysége szorosan összekapcsolódik. Olyan központokban kell végezni, ahol a komplex kezelés minden feltétele adott.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Hám és kötőszövet kevert daganata a *cystosarcoma phyllodes,* amely gyorsan, nagyra növekszik, recidívára hajlamos. Épben történő eltávolítása gyakran csak emlő ablatioval lehetséges, axillaris blokk-dissectio nélkül. Kisméretű tumor esetén eltávolítása excisióval is elképzelhető az emlő megtartásával.
Az emlő **kötőszövetéből kiinduló rosszindulatú daganatok** (*sarcoma, haemangiopericytoma*) későn képeznek áttétet. A kedvezőbb kórlefolyást a korai felismerés teszi lehetővé. Nyirokúti terjedésük nem valószínű, ezért axillaris blokk-dissectio végzése szükségtelen, a szimplex ablatio a választandó műtéti.

3.1.2.1. Műtét
- műtéti indikáció
abszolút - biztos praeoperativ malignitásra utaló lelet áll rendelkezésünkre (vastagtű-core biopszia pozitivitása esetén)
relatív - a malignitás kérdése nem biztos, de nem zárható ki, vagy a beteg kéri az emlőben lévő elváltozás eltávolítását

A *műtét idejének megválasztásához* nem kell tekintettel lenni a még hormonálisan aktív korban lévő beteg ciklusának idejére. (1,2,3) (**III szintű evidencia**)
Lehetőség szerint törekedni kell az egy lépésben végzett definitív műtétre.
A korai, nem tapintható emlődaganatok, melyeket szűréskor emelünk ki, kivétel nélkül praeoperativ jelölés után kerülnek műtétre. A műtéti preparátumban, azaz „specimen"-ben mammographiával vagy ultrahanggal azonosítjuk az eltávolítandó terimét. Korszerű és biztonságos az izotóppal történő jelölés. Az eltávolított emlőrész szélekhez való viszonyát az operatőr fonallal jelöli a megfelelő orientáláshoz.
Az intraoperativ fagyasztott metszet végzésének indikációja csak a váratlan műtéti-, vagy bizonytalan kivizsgálási lelet esetére maradt meg, 1cm-nél nagyobb tumor esetén.

3.1.2.2. A sebészi beavatkozások ajánlott típusai
3.1.2.2.1. Invazív tumor esetén:
a primer tumor eltávolítása az emlő ép állományának megőrzésével (emlőmegtartó műtét)+axillaris staging (blokk-dissectio vagy őrszem nyirokcsomó biopsia (SLNB))+sugárterápia,
mastectomia (emlő ablatio+axillaris staging)
Nem invazív tumor esetén
emlőmegtartó műtét (esetleg sugárkezeléssel)
mastectomia (esetleg rekonstrukcióval)

Az emlőműtétek típusai:
Biopszia: incisionalis, excisionalis

Emlőmegtartó műtétek:
lumpectomia
szegmentreszekció
quadrantectomia
parciális reszekció
Emlőeltávolítás:
skin sparing
szimplex
módosított
radikális

A nyirokrégió műtétek
• ***őrszem nyirokcsomó biopszia(SLNB)***: 1-3 (Tc-izotóppal és/vagy Patent kékkel kettősen jelzett) nyirokcsomó eltávolítása
• ***alacsony axilláris dissectio:*** legalább hat/de optimálisan tíz nyirokcsomó (a m.pect.minor laterális széléig) eltávolítása (csak alacsony malignitású, kis tumor esetén)
• ***komplett axilláris dissectio:*** 10-15 nyirokcsomó . (Berg szerinti I-es+II-es+III-as szint, a v.axilláristól caudalisan és a li.costo-clavicularistól laterálisan) eltávolítása
• ***parasternalis (arteria mammaria interna) nyirokcsomó biopszia***: medialis negyed daganatainál (napjainkban nem végezzük)

3.1.2.2.2. A sebészi beavatkozások elvi alapjai
A sebészi kezelés az utóbbi évtizedekben a **csökkentett radikalitású eljárások** felé haladt. Megfelelő indikáció esetén ezekkel az eljárásokkal is az ablatív műtétekkel azonos túlélést lehet elérni.(I szintű evidencia) Az emlő-megtartást nem befolyásolja a tumor szövettani típusa. (III szintű evidencia).A helyi kiújulás arányát csak némileg

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

módosítja az emlőmegtartó műtét típusa. Általában az emlő, vagy egy részének eltávolítása mellett az axilláris status, mint prognosztikai faktor tisztázása elengedhetetlen.Az utóbbi évekig ezt az axilláris block-dissectio jelentette. A **sentinel (őrszem)-nyirokcsomó vizsgálata (SLNB)** tumor negatív esetben (60%) lehetővé teszi az axilláris block-dissectio elkerülését. (**I szintű evidencia**) Az eljárás találati biztonsága 90% feletti. A sentinel nyirokcsomó pozitívitása esetében az axilláris block-dissectio elvégzendő. Az eljárás T1-T2 tumoroknál 30 mm nagyságig, valamint preoperatív fizikális, és eszközös vizsgálatokkal negatív nyirokcsomó-státusz esetén ajánlott.A kezelést mindig kiegészíti a maradék emlő postoperatív besugárzása.

3.1.2.2.2.1. Emlőmegtartó műtét (BCS) és axillaris block-dissectio, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia

Elve

Az emlő egy részének és a homolateralis axilláris nyirokcsomók eltávolítása. A vizsgálatra kerülő nyirokcsomók száma legalább 6/de optimálisan 10 vagy több (15-20 nyirokcsomó, level I, II, esetleg III) nyirokcsomó eltávolítása és részletes feldolgozása kívánatos. A műtét típusa széles sectoralis excísio vagy quadrantectomia, esetleg külön metszésből végzett axilláris blokkal. Fontos, hogy a resectio síkja tumor mentes legyen.

Megjegyzések:

- nincs olyan alcsoport, ahol az irradiáció elhagyható lenne
- a kor, a centrális elhelyezkedés és a hisztológiai altípusok nem kizáró okok (8)
- BCS (emlő megtartó műtét) invazív lobularis karcinóma esetén is végezhető. A speciment orientálni kell a patológus számára, a tumor ágyat célszerű klippekkel jelölni a boost-irradiáció miatt. (14,15) (**I szintű evidencia)** A marginális zóna megítélhetősége céljából a tumorra nem szabad rávágni!

Feltétele

Csak akkor végezhető, ha a maradék emlő és a tumorágy besugárzása biztosított, és a visszahagyott emlő megfelelő térfogatú és kozmetikai értékű!

Indikáció

T1 vagy T2 (perifériás elhelyezkedésű) tumor
N0 vagy N1 axilláris nyirokcsomó status.
N0 esetében, ha a feltételek adottak, őrszem nyirokcsomó vizsgálat javasolt
Jó kozmetikai eredmény elérésére megfelelő emlő:tumor méretarány szükséges

Kontraindikáció

Terhesség (besugárzás nem lehetséges).
40 mm-nél nagyobb tumor;
Nagy tumor kis emlőben;
A tumor subareolaris (centrális) elhelyezkedésű (relatív ellenjavallat);
Tumorpozitív resectiós szél ismételt kimetszés után;
Multicentrikus tumor;
Diffúz mikrokalcifikáció, kiterjedt DCIS
multricentricitás, multifokalitás
mastitis carcinomatosa
kollagén betegség: lupus, scleroderma (relatív kontraindikáció)

Előnye

Aránylag jó loko-regionális tünetmentesség.
A túlélés nem rosszabb, mint mastectomia után. [I.]
A jó kozmetikai eredmény lelki előnye, pozitív kép a testről.

Az emlőmegtartó műtét (BCS) kiterjesztésének (reoperáció) indikációja:

Tumorosan érintett marginális zóna
keskeny marginális zóna high grade tumor esetén
extenzív intraduktális komponens (EIDC) jelenléte
a kontroll mammográfián mikrokalcifikáció
nyirokér invázió

Műtéti lehetőségek: tumorágy reexcisioja, szimplex emlőeltávolítás, skin sparing emlőeltávolítás és esetleg azonnali pótlás.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.2.2.2.2. Mastectomia (ablatio) és axilláris block-dissectio, vagy SLNB

Elve

Az egész emlő és az axilláris nyirokcsomók egy blokkban történő eltávolítását jelenti, blokk helyett esetleg őrszem nyirokcsomó biopszia is elegendő. Metszésvezetés lehetőleg haránt irányú.

Elvégzéséhez egyértelműen malignitást igazoló, lehetőleg szövettani diagnózis kell. Amennyiben a finomtű aspiráció eredménye kétséges, vastagtű-core biopsziát, esetleg intraop. fagyasztásos hisztológiai vizsgálatot kell végezni.

Előnye

A tumor jellemzőinek megfelelő radikalitás.

Indikáció

Az emlőhöz viszonyított nagy tumor térfogat
Kiterjedt axilláris nyirokcsomó-érintettség?
Multicentrikus primer tumor
A primer tumor subareolaris, centrális elhelyezkedésű?
Az emlő nagy részét érintő in situ rák

Kontra indikáció

Ritkán jelent kontra indikációt a beteg súlyos cardio-pulmonalis állapota (relatív)
Kiterjedt tumoros állapot (III-IV. stádium)
Gyulladásos emlőrák.

3.1.2.2.2.3. Lokoregionalisan előrehaladott emlőrák (III-stádium) esetén végzett ún. „palliatív" emlőablatio és axillaris blokk-dissectio

Elve

Loko-regionálisan előrehaladott (III stádium) emlőrákban előzetes szisztémás kemoterápia és sugárkezelés után, ha a tumorregresszió teljes, vagy csaknem teljes, és továbbra sincs gyanú távoli áttétre.

Előnye

A szervezet daganatsejt-terhelése csökken.
A receptorstátusz ismerete a későbbi kezelést elősegíti.
Az életminőség javul.

• Non invazív hám eredetű daganatok: DCIS, LCIS kezelése

- nem tapintható elváltozásnál (csak mikrokalcifikáció) az első lépés a sztereotaxias biopszia (vastagtű szövethenger)

DCIS

- 3-10 év alatt a DCIS kb. 25-27%-ban lokálisan invazív rákká alakul
- 40-50%-ban a DCIS multicentrikus

Javasolt műtéti megoldás:

- ha a DCIS 4 cm-nél nagyobb, vagy diffúz megjelenésű, vagy multicentrikus ablatiot végzünk őrszem nyirokcsomó biopsziával [III.]
- ha a DCIS 2,5-4 cm közötti méretű, széles excisiot végzünk, ritkán emlőeltávolítást (a prognosztikai faktorok szerint), ilyen esetben az őrszem nyirokcsomó biopszia fakultatív [II.]
- ha a DCIS 2,5 cm-nél kisebb, széles excisio ép margóval. Őrszem nyirokcsomó biopszia nem szükséges

LCIS

általában véletlenül felfedezett elváltozás, amelyet a mammográfia nem mutat és tapintási leletet nem ad. Megnövekedett kockázatot jelent arra, hogy invazív rák alakul ki, de annak nem obligát prekurzora. Excisio elégséges, ezt követően csak obszerváció szükséges.

3.1.2.2.2.4. Emlőrekonstrukció

A műtét időpontja szerint lehet:

primer - a daganat eltávolításával egy időben,
halasztott primer - a tumor eltávolítása után, külön műtétként, a részletes szövettani lelet ismeretében, esetleg a komplettáló műtét alkalmával,
halasztott műtét - a definitív műtét és az adjuváns kezelések után 1-2 évvel.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Onkológiai szempontból a halasztott primer, illetve a halasztott rekonstrukció a megengedhető, lehetőleg a jó prognózisú és recidívára nem hajlamos daganatok esetében. Az onkológiai szabályokat be kell tartani. Az ún. skin sparing emlőeltávolítás a legtöbb esetben elvégezhető.

Azonnali helyreállítás végezhető:
A daganat nem invazív (DCIS, LCIS)
A daganat jó prognózisú
Lokális recidiva képződési hajlama kicsi
Nem szükséges posztoperatív irradiáció
Az emlőeltávolítás profilaktikus indikáció alapján történt.

A rekonstrukció módszerei:
- idegen anyag beültetése (protézis),
- értengelyű forgatott lebeny (TRAM),
- szabadon átültetett - microvascularis anastomosissal végzett - fascio-cutan lebeny,
- kombinált rekonstrukció - a fentiek kombinációjával.

3.1.2.3. A recidivák kezelése
3.1.2.3.1. Sebészeti kezelés
A partiális mastectomia után fellépő tumorágy-recidíva prognózisa kedvezőbb, mint a mastectomiát követő mellkasfalié.
3.1.2.3.1.1. Solitaer mellkasfali vagy hegrecidíva lehetőleg **sebészi** úton radikálisan távolítandó el. Mobilis axillaris recidíva, vagy szisztémás kezeléssel mobilissá váló szoliter recidíva szintén eltávolítandó. Emlőmegtartó műtét utáni tumorágy-recidíva eltávolítására emlőablatio javasolt.
Feltétele:
nincs távoli metasztázis,
a műtéti terület ép szövetekkel határolt és fedhető.
3.1.2.3.1.2. Multiplex loko-regionális recidívák sebészi eltávolítására ritkán van lehetőség. A kezelésben elsőbbsége van a radio-, kemo- és hormonterápiának.
2.1.1.3. Recidíva DCIS esetén:
o magasabb malignitás estén (comedo típus)
observalt, nem irradiált excisiot követően emlőeltávolítás + irradiáció
excisio + irradiációt követően emlőeltávolítás
o alacsonyabb malignitás esetén . reexcisio + radioterápia

3.1.2.4. Távoli áttétek sebészi kezelése
Emlőrák esetén csak kivételes esetben indokolt.
Feltétele
A primer kezelés után eltelt - lehetőleg 2 év egyéb tumoros propagatio nélkül.
Szoliter áttét (áttét csak az operálandó szervben legyen).
a tumor helye recidívamentes legyen
az áttét technikailag eltávolítható legyen
a beteg legyen a műtétre alkalmas állapotban
egyéb effektív kezelési lehetőség nincs
Alacsony malignitású primer tumor.
Indikáció
Ha a beteg testi vagy lelki állapotát jelentősen javítja.
Ha jelentős állapotromlás ezúton megelőzhető.
Ha életkilátását jelentősen javítja.
Ha a kezelés fő célja a tünetek enyhítése (patológiás csonttörés elkerülése stabilizálással, izolált agyi, tüdő-, májáttét eltávolítása, gerincvelő kompressziójának megakadályozása stb.).
Hormonreceptor-meghatározás lehetősége.

3.1.2.5. Profilaktikus emlőeltávolítás:
Genetikai vizsgálatokkal igazolt BRCA-1, vagy BRCA-2 pozitív betegeknél felmerül a profilaktikus emlőeltávolítás szükségessége. Az emlőkarcinóma kockázat 90% feletti és az utódoknál a manifesztáció egy-egy dekáddal előbb várható. [III.]) Fiatal beteg esetén a családtervezés mielőbbi lezárása után kétoldali emlőeltávolítás (nem subcutan) és azonnali helyreállítás javasolt. Magas rizikójú mastopathia esetén is indokolt lehet a profilaktikus emlőeltávolítás azonnali helyreállítással.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.2.6. Ritka előfordulású daganatok

Bilateralis emlődaganatok

Szinkron (egyidejű daganat esetén):

prae - perimenopausaban: bilateralis emlőeltávolítás, hónalji nyirokcsomó dissectioval, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia

postmenopausában: a tumor nagyságától függően lehet kétoldali emlőmegtartásos műtétet végezni

Metakron daganat esetén:

prae- perimenopausaban: az ellenoldalon végzett műtéthez igazodó megoldás

postmenopausaban: a tumor nagyságának megfelelő műtét

Gyulladásos emlőrák:

nem képezi sebészi ellátás indikációját. Amennyiben adjuvans kezeléssel (kemo-, radioterápia) kellő regresszió érhető el, emlőeltávolítás és hónalji nyirokcsomó dissectio végezhető.

Terhesség alatt, szoptatás idején megjelenő rák:

a graviditással és szoptatással együtt megjelenő rákok prognózisa kedvezőtlen.[III] A kezelési stratégiát a terhesség stádiuma, a rák kiterjedtsége és a beteg kívánsága szerint kell meghatározni. I-es II-es stádiumban műtétet végzünk a klasszikus emlőrák indikációk alapján. A szövettani típus és a prognosztikai faktorok alapján kell dönteni az esetleges további kezelésekről és a magzat sorsáról. Érett magzat esetén császármetszéssel, vagy előrehozott szüléssel kell a terhességet lezárni, majd mielőbbi ablaktáció után a szükséges kezeléseket megindítani.

Előrehaladott emlőrákban csak az anyai szempontokat vegyük figyelembe és a kemo-, radioterápiát tekintet nélkül a magzatra mielőbb meg kell kezdeni. Ilyen esetben a magzat elhalhat, vagy a terhesség megszakítható.

Szoptatás idején felfedezett emlőrákot mielőbbi ablaktáció után a stádiumnak megfelelően kezeljük.

Occult emlőrák hónalji nyirokcsomó áttéttel:

amennyiben a hónaljárokból blokkszerűen eltávolított emlőrák metasztázis hordozó nyirokcsomót(kat) találunk és az azonos oldali emlőben semmilyen képalkotó vizsgálattal tumort nem tudunk igazolni két lehetőség között van módunk választani:

- Axillaris blockdissectiot végzünk, majd kemo-, hormon-, radioterápia és observatio következik. Az esetek 20-30%-ban a tumor véglegesen rejtett marad. A későbbiekben mégis detektálható emlő tumort , - esetleg az emlővel együtt eltávolítjuk.
- Axillaris blockdissectio + emlőeltávolítás és adjuvans kezelés.

Férfiak emlőrákja:

a férfiak emlőrákjának kezelése semmiben nem különbözik a női emlőrák kezelésétől. A sebészeti ellátásban csak az emlőeltávolítás és axillaris blockdissectio, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia jelenti az egyedüli megoldást.

Paget karcinóma

- invazív komponens nélküli emlőbimbó érintettség esetén mamillectomia javasolt kúp excisioval (a mögöttes tejutak széles excisioja)
- invazív komponenssel társulva ablatio és axillaris blockdissectio, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia javasolt

Szövődmények:

A leggyakoribb sebészeti szövődmények igényelhetnek kezelést: az utóvérzés, bőr nekrózis és az elhúzódó szeróma képződés. A hónalji nyirokcsomó dissectio során a nervus thoracodorsalis és a nervus thoracalis longus sérülése léphet fel, amelyek felső végtagi mozgáskorlátozottságot okozhatnak, és ez gyógytorna kezelést igényelhet. A felső végtagon jelentkező lymphoedema kezelését lympho-therapeutára kell bízni.

Postoperativ kezelés, utókezelés, gondozás:

Az emlőrák miatt operált betegek posztoperatív adjuváns kezelése és a kontroll vizsgálatok végzése onkológiai szakorvosi feladat.

Hol végezzenek emlőrák műtétet? (javaslat)

A diagnosztikus lehetőségek a műtétet végző osztállyal egy intézetben vannak (pl.: jelölés esetén specimen mammográfia)
Megfelelő patológiai háttér van (fagyasztás, tűbiopszia, prognosztikai faktorok és receptor meghatározás)
Az emlőműtétek száma évente legalább 75 (a heti 1 műtétet meghaladó).
Lehetőség van őrszem nyirokcsomó meghatározásra és vizsgálatr(minimumfeltétel?)
Ideális, ha a műtétet végző intézetben működik az Onkológiai Bizottság (onko-team), amely meg tudja határozni az adekvát adjuvans kezelést, ezekkel a lehetőségekkel az intézet rendelkezik, és a beteg követése is ott történik.
A műtéteket olyan ellátó helyen lehet csak végezni, amely rendelkezik az emlőrák valamennyi műtéti tipusához szükséges személyi és tárgyi feltétellel (sebészi képzettség, gyakorlat és a sebészeti munkahely működési engedélyzéséhez szükséges szakmai feltételekkel).

3.2. Gyógyszeres kezelés

3.2.1. Szisztémás kezelés: kemo-, hormon- és immunterápia

A szisztémás kezelést a stádiumok szerint tárgyaljuk.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.1.1. Non-invazív emlőrák

(St. 0, Tis. N0 M0) esetén szisztémás kezelés nem szükséges. Prevencióként 5 éves adjuváns tamoxifen kezelés (20 mg/nap) mérlegelendő.

3.2.1.2. Korai invazív emlőrák

(St. I-II.) a szisztémás adjuváns kezelés javallatáról a daganat endokrin érzékenysége (3.1.1.2.2. sz. táblázat) és a prognosztikai faktorok (nyirokcsomóáttét, hormon- és HER-2 receptor státusz, életkor, a primer tumor nagysága, nukleáris és hisztológiai grading peritumorális vasculáris invázió /3.1.1.2.1. sz. táblázat/) alapján kell dönteni.

Nyirokcsomóáttét hiányában a szisztémás kezeléstől el lehet tekinteni, ha a daganat ≤ 0,5 cm, illetve mikroinvazív, ha kedvező szövettani típusú (tubuláris, kolloid, medulláris vagy adenoid cysticus) és < 1 cm, továbbá ha ductalis vagy lobuláris típusú, 0,6-1,0 cm méretű és nincs egyetlen kedvezőtlen kockázati tényező sem. Hormon receptor pozitív daganat esetén az endokrin terápia általában mérlegelendő és javasolható.

Ductalis vagy lobuláris szövettani típus esetén 0,6-1,0 cm-es méretnél az adjuváns szisztémás terápia mérlegelendő, ha a szövettani leletben legalább egy kedvezőtlen kockázati tényező szerepel. 1,0 cm-nél nagyobb ductális vagy lobularis invazív primer tumornál az adjuváns szisztémás kezelés kötelező. Ez hormonreceptor negatív esetben egyértelműen kemoterápia. Hormonreceptor pozitív esetben a kezelést a kockázati csoportok figyelembe vételével választjuk meg. *(3.1.1.2.1. táblázat)*

3.2.1.2.1. sz. táblázat

A korai emlőrák kockázati besorolása
(RO műtét után, nem az endokrin érzékenység szerint)

Kis	*node negatív,*	*ÉS*
	pT ≤2 cm,	*ÉS*
	Grade 1 (HG/NG),	*ÉS*
	HER-2 negatív,	*ÉS*
	életkor ≥35 év	*ÉS*
	NINCS peritumorális vasculáris invázió	
Közepes	*node negatív,*	*ÉS*
	pT >2 cm,	*ÉS/VAGY*
	Grade 2-3, (HG/NG),	*ÉS/VAGY*
	peritumorális vasculáris inv	*ázió, ÉS/VAGY*
	HER-2 pozitív,	*ÉS/VAGY*
	életkor <35 év,	*VAGY*
	node pozitív (1-3),	*ÉS*
	HER-2 negatív	
Nagy	*node pozitív (1-3),*	*ÉS*
	HER-2 pozitív,	*VAGY*
	node pozitív (≥4)	

3.2.1.2.2. sz. táblázat

Az emlőrák endokrin (hormon) érzékenységének kategóriái

Endokrin (hormon) érzékeny

HR pozitív (≥10 IHC vagy biokémiai meghatározás)
endokrin kezelés hatásos lehet (hosszabb DFS vagy OS)
önmagában vagy kemoterápiával, (immunterápiával) kombináltan

Endokrin (hormon) rezisztens

HR-negatív (O IHC vagy fmol/l)
endokrin kezelés hatástalan/káros, kemoterápia (immunterápia) szükséges

Bizonytalan endokrin (hormon) érzékenység

HR 1-9 (% vagy fmol/l)
PgR O (% vagy fmol/l, függetlenül az ER megjelenésétől)
egyes endokrin kezelésekkel szemben rezisztenciára utaló adatok:
HER-2 pozitivitás (tamoxifen)
sok áttétes hónalji nyirokcsomó
emelkedett uPA és/vagy PAI értékek
fokozott proliferáció
Endokrin és kemo(immun)terápia szükséges

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A 2005-ös St. Gallen-i konszenzuskonferencia a korai invazív emlőrákot a primer tumor mérete, a nodális státusz, a nukleáris (NG) és hisztológiai (HG) grade, a HER-2 receptor státusz, a peritumorális vasculáris invázió, valamint az életkor alapján három **kockázati csoportba** sorolta. (3.1.1.2.1. sz. táblázat) A kis kockázati csoportba tartozáshoz valamennyi kritérium együttes megléte szükséges. A korai invazív emlőrák adjuváns szisztémás kezelésének javallata az endokrin érzékenység (3.1.1.2.2. táblázat) és a kockázati csoportok szerint a 3.1.1.2.3-as táblázat foglalja össze.
Kis kockázat esetén (≤ 2 cm-es, NG I, HG I. daganat 35 évesnél nem fiatalabb, HER-2 negatív, node negatív betegnél) általában hormonterápia ajánlható (ha nincs ellenjavallata). Ha hormonkezelés nem adható, vagy a beteg nem fogadja el, szisztémás kezelés nélkül obszerváció ajánlható.
Közepes kockázat fennálltakor (3.1.1.2.1. táblázat), ha a tumor endokrin rezisztens, kemoterápia (± immunterápia) szükséges. Bizonytalan endokrin érzékenység esetén hormonterápiát és endokrin kezelést kell adni, endokrin érzékeny esetben elegendő lehet a hormonkezelés önmagában is.
Nagy kockázat esetén (≥ 4 nyirokcsomóban áttét, vagy 1-3 nyirokcsomó áttét és HER-2 pozitivitás) kemoterápia feltétlen javasolt, (kivéve 70 éves életkor felett, amikor hormonreceptor negatív esetben individualizált terápia ajánlható). A kemoterápiát endokrin érzékeny és bizonytalan endokrin érzékenységű esetekben hormonterápiával kell kiegészíteni (postmenopausában tamoxifen vagy aromatázgátló 5 éven át, vagy 2-3 év tamoxifent követő 3-2 év aromatázgátló, premenozpauzában tamoxifen goserelinnel vagy anélkül). Nagy kockázat esetén az 5 év tamoxifen kezelést követően adott letrozol terápia további túlélési előnyt biztosít. (3.1.1.2.3. sz. táblázat)

A kemoterápia javallata 70 év feletti életkorban individualizált. Premenopauzában az endokrin érzékeny és a bizonytalan endokrin érzékenységű csoportban az ovarium ablatio mérlegelendő. Ennek kíméletes, reverzíbilis lehetősége a GnRH analóg kezelés **(**goserelin legalább 2 éven át), de egyedi esetekben a hagyományos módok (műtét, esetleg besugárzás) is alkalmazhatók.
A kemoterápiában az antraciklin alapú kombinációkat részesítjük előnyben (AC/EC, FAC/FEC, CAF/CEF). Ha a kiújulás kockázata nagy, a dózis denzitás fokozható, szekvenciális adagolás is mérlegelendő és a taxánokat is ajánlott adni (pl.: 4 × AC → 4× paclitaxel, vagy 6 x Taxotere - A- C). Node pozitív emlőrák adjuváns kezelésére mindkét taxán (paclitaxel és docetaxel) törzskönyvezve van.
HER-2 receptor fokozott megjelenése a tumorsejtek felszínén a betegek mintegy 25%-ában fordul elő, és a rosszabb prognózis jele. Ezért ilyenkor antracyklin és taxán alapú kemoterápia adása ajánlott, dózis denz terápia választása is mérlegelendő. A HER-2 ellenes monoklonális antitest (trastuzumab, Herceptin) adjuváns adagolásának javallata a közepes és nagy kockázatú HER-2 receptor overexpressziót mutató esetekben négy nagy klinikai vizsgálatban is kedvező eredményet mutatott. Ennek megfelelően javallata I. szintű evidencián alapul.
Az adjuváns kezelés során a kezelési módok ajánlott sorrendje általában kemoterápia → sugárkezelés és hormonterápia, bár ettől eltérés is lehetséges (pl. premeopauzában a kemoterápia és a goserelinkezelés egyidejűleg is alkalmazható). A tamoxifent vagy aromatáz gátlókat a kemoterápiát követően kell alkalmazni, egyszerre adásuk nem ajánlott.
Endokrin érzékeny és bizonytalan endokrin érzékenységű emlőrákban a hormonkezelés során az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján a betegnek aromatázgátló (AI) tablettás kezelésben is ajánlatos részesülnie. Ennek lehetőségei: öt év AI, vagy két-három év tamoxifen után két-három év AI, vagy öt év tamoxifent követően további AI kezelés. A nem szteroid (anastrozol és letrozol) és szteroid (examesthan) AI-kat az adjuváns kezelésben egyaránt sikerrel lehet alkalmazni.

3.2.1.2.3. sz. táblázat
A korai emlőrák belgyógyászati-onkológiai kezelésének irányelvei

Kockázati csoport	**Endokrin érzékeny**	**Bizonytalan endokrin érzékenység**	**Endokrin rezisztens**
Kis	ET ∅	ET ∅	NA
Közepes	ET, vagy KT → ET (KT + ET) trastuzumab*	KT → ET (KT + ET) trasuzumab*	KT
Nagy	KT → ET (KT + ET trastuzumab*	KT → ET (KT + ET) trastuzumab*	KT

* HER2 pozitív daganat esetén

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.1.3. Loko-regionálisan előrehaladott emlőrák (St. III.)

Az elsődleges kezelés III. B stádiumban és a III. A stádium inoperábilis eseteiben mindenképpen a neoadjuváns (preoperatív) kemoterápia. A III. A stádium operábilis eseteiben is választható neoadjuváns kemoterápia elsődleges kezelésként, amennyiben primer terápiaként nem a műtét mellett döntünk. Neoadjuváns kemoterápiaként antraciklin alapú kombinációt célszerű választani (FAC/FEC, CAF/CEF), a kockázat mértékétől függően akár dózis denz vagy szekvenciális változatban. A legjobb tumorválasz taxán alapú neoadjuváns kemoterápiával érhető el. A docetaxelt és a paclitaxelt helyileg előrehaladott emlőrák kezelésére is törzskönyvezték. Alkalmazásuk antraciklin származékkal vagy platina készítménnyel kombinációban a leghatásosabb. HER-2 pozitív tumor esetén valószínűleg érdemes a neoadjuváns kezelést Herceptinnel is kiegészíteni, taxán (± platina) kombinációval. Hormonreceptor pozitivitás esetén az adjuváns kemoterápiát hormonkezeléssel egészítjük ki. A primer neoadjuváns preoperatív kemoterápia hormonreceptor pozitivitás esetén hormonterápiával is kiegészíthető. A neoadjuváns kezelés bizonyítottan legalább olyan hatásos, mint a csak műtét után adott adjuváns terápia. További előnye, hogy csökkenti a kemorezisztencia kialakulásának és a posztoperatív regenerációs proliferációnak a veszélyét, in vivo kemoszenzitivitási tesztként szolgál, és a primer tumor, sőt a hónalji nyirokcsomóáttétek visszafejlesztése (ún. down-staging) révén eredetileg inoperábilis tumorokat műthetővé tehet, illetve ablatio helyett emlőmegtartást tehet lehetővé. A klinikailag komplett remisszión túlmenően a leghatékonyabb kombinációkkal akár 20% körüli patológiai teljes remisszió is elérhető. Ha a neoadjuváns kemoterápia segítségével az eredetileg inoperábilis tumor műthetővé vált, vagy a műthető tumort az eredetileg lehetségesnél kisebb radikalitással el lehetett távolítani, a kezelést a műtét után feltétlenül adjuváns szisztémás terápiával kell folytatni. Adjuváns kemoterápiaként általában a műtét előtt sikeresen alkalmazott kombinációkat: antraciklin-taxán (± Herceptin) érdemes adni. Hazánkban a docetaxel és a paclitaxel helyileg előrehaladott emlőrák első és második választású kezelésére törzskönyvezve van és alkalmazható.

Amennyiben az inoperábilis III. stádiumú emlőrák neoadjuváns kemoterápiával (± hormonterápiával) sem tehető műthetővé, a további kezelés már csak individualizált (sugár-, kemo-, hormonterápia) lehet.

3.2.1.4. Helyileg kiújult emlőrák

A helyileg kiújult emlőrák szisztémás kezelése (kemoterápia és/vagy hormonterápia) akkor mérlegelendő, ha a műtéti és/vagy sugárterápiát követően az újabb recidíva kockázata nagy.

3.2.1.5. Távoli áttétes emlőrák (St. IV.)

Kezelésében a palliatív szisztémás terápiáé a főszerep.

Agyi, agyhártya-, gerincvelő-kompresszió, pleuralis-, pericardialis, epeút- vagy ureter obstrukció, patológiás (vagy fenyegető patológiás) törés, lokalizált fájdalmas csont- vagy lágyrész áttét esetén palliatív sebészi, sugár- vagy regionális kemoterápia mérlegelendő.

A szisztémás terápia szempontjából az áttétes emlőrákos betegek mérsékelt- vagy nagy kockázatú csoportba sorolhatók (3.3.5.táblázat).

Fájdalmas, disszeminált csontmetasztázis palliatív kezelése intravénás radioaktív izotóp (89-Stroncium chlorid, 90-Yttrium EDTMP, 153-Samarium, stb.) alkalmazásával, ha

- más lokalizációjú távoli áttét nincs
- patológiás fractura veszélye nem áll fenn
- a nem kábító fájdalomcsillapítók hatástalanok
- várható élettartam >3 hónap
- kielégítő vesefunkció és vérkép

3.2.1.5.1. sz. táblázat

IV. stádiumú emlőrák kezelése

Mérsékelt kockázat	**Nagy kockázat**
Késői kiújulás	Korai kiújulás
HR+ HER-2-	HR- HER-2+
Csont, bőr, lágyrész	Viszcerális
Kevés szerv érintett	Több szerv érintett
Kezelés: Hormontherápia,	Kezelés: Kemotherápia,
Szekvenciálisan	immuntherapia
AI, tam., Faslodex (fulvestant)	**1. vonal:**
Progesztagének	FAC/FEC, CAF/CEF
Praemenopausa: ovarium ablatio	Taxán+antraciklin
	Taxán+Xeloda (Taxotere)
	Taxol+Gemzár, Taxotere+Gemzár
	Taxán+vinorelbin
	Herceptin, Avastin
	2. stb. vonal:
	ami még nem volt!

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A mérsékelt kockázatú csoportba az ER- és/vagy PgR-receptor pozitív, HER-2 negatív csak csont- és lágyrészáttétes, hosszú betegségmentes időszakot mutató betegek tartoznak. Ilyen esetekben a választandó kezelés a **hormonterápia**. Menopauzában első választásként tamoxifent vagy AI-t, hormonérzékenység esetén második választásként tamoxifen után korszerű aromatáz gátlót (anastrozol, letrozol vagy exemestane), elsőként választott harmadik generációs AI után tamoxifent vagy fulvestant (Faslodex), harmadik választásként előzetes tamoxifen és AI után tiszta antiösztrogént (fulvestant), vagy progesztagént, androgént vagy ösztrogént választhatunk. Hormonérzéketlenség esetén vagy hormonrezisztencia kialakulásakor kemoterápiát kell megkísérelni (első, majd második, esetleg harmadik, stb. választásként. Premenopauzában az első választású hormonterápia tamoxifen vagy ovarium ablatio (goserelin, esetleg hagyományos módszer) vagy mindkettő. Második választású hormonterápiaként antiösztrogén után ovárium ablatio, ovárium ablatio után pedig antiösztrogén ajánlott. Harmadik választásként progesztineket, negyedik választásként pedig androgéneket adhatunk.

A nagy kockázatú csoportba tartozó távoli áttétes betegek (ER és PgR negatív, HER-2 pozitív és/vagy tüneteket okozó viszcerális áttét[ek], és/vagy rövid betegségmentes időszak) palliatív szisztémás kezelése általában a **kemoterápia**, mely hormonreceptor pozitivitás esetén esetenként hormonterápiával is kiegészíthető. HER-2 pozitív daganat esetén kemoterápia (elsősorban taxán alapú) és Herceptin adása szükséges.

Első választású kemoterápiaként antraciklin-taxán kombinációt szokás adni. Antraciklin helyett a taxánok gemcitabinnel (Gemzar-paclitaxel vagy Gemzar-docetaxel, Xeloda-docetaxel) vagy platina készítményekkel is kombinálhatók.

A taxánok (kombinálva vagy monoterápiában) a távoli áttétes emlőrák **második választású** kemoterápiájában is fontos szerepet játszanak. További alkalmazható citotoxikus szerek a vinorelbin és a fluoropirimidinek, kombináltan vagy monoterápiában akár harmadik, negyedik választásként is.

HER-2 receptor **overexpressziót** mutató nagy kockázatú távoli áttétes betegek kezelésére HER-2 receptor-ellenes humanizált monoklonális antitesttel (trastuzumab, Herceptin) végzett immunterápiát is kell adnunk taxánkezeléssel kombinálva vagy monoterápiaként. A trastuzumabot paclitaxellel vagy docetaxellal szokásos kombinálni. Egyéb kombinációk is lehetségesek.

Ha a beteg általános állapota még megengedi (ECOG 0, 1, 2 stádium), **harmadik, stb. választású** kemoterápia is mérlegelhető. A harmadik választású kemoterápia után kielégítő általános állapot esetén ma már negyedik, sőt többedik vonalbeli kemoterápiával is próbálkozhatunk. A kemoterápia és az immunterápia fejlődésével a IV. stádiumú emlőrák egyre inkább krónikus betegséggé alakítható.

A **szupportív kezelés** során különös figyelmet érdemel csontáttétek esetén a **biszfoszfonát terápia**. Biszfoszfonátok (pamidronat, clodronat, zolendronat, ibandronát) adagolása lyticus vagy vegyes **csontáttétek** fennállásakor javasolt, ha a várható élettartam nem rövidebb 3 hónapnál és a vesefunkciók elfogadhatók. Hypercalcaemia esetén a biszfoszfonát terápiát intravénásan kell folytatni, mert így gyorsabban hat.

Megemlítendő a szupportív kezelések sorában a dexrazoxan (ICRF-187). Kelátképző vegyület, mely megakadályozza a $Fe3^{+}$-doxorubicin komplex szívizomsejtekre kifejtett toxikus hatását, így az anthracyclinek okozta cardiomyopathia megelőzésére adható, meghatározott kritériumok betartása mellett. A kemoterápia által kiváltott anaemiát erythropoetin (EPO) kezeléssel szükséges korrigálni.

3.2.1.6. Kemoterápiás kezelési módok

3.2.1.6.1. CMF

Cyclophosphamid	100 mg/m²	1-14. nap p. os
Methotrexat	40 mg/m²	1. és 8. nap iv.
5-Fluorouracil	600 mg/m²	1. és 8. nap iv.

28 naponként ismétlendő

3.2.1.6.2. CAF

Cyclophosphamid	500 mg/m²	1., 8. nap iv.
Doxorubicin	50 mg/m²	1. nap iv.
5-Fluorouracil	500 mg/m²	1., 8. nap iv.

28 naponként ismétlendő

3.2.1.6.3. AC

Doxorubicin	60 mg/m²	1. nap iv.
Cyclophosphamid	600 mg/m²	1. nap iv.

21 naponként ismétlendő

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.1.6.4. AV

Doxorubicin	80 mg/m²	1. nap iv.		
Vincristin	1,5 mg/m²	1. nap iv.		
28 naponként ismételendő				

3.2.1.6.5. 3M

Mitoxantron	8 mg/m²	1. nap iv.		
Mitomycin	8 mg/m²	1. nap iv.		
Methotrexat	30 mg/m²	1. nap iv.		
28 naponként ismétlendő				

3.2.1.6.6. Taxán kezelések

3.2.1.6.6.1. Taxol (paclitaxel) kombinációban

epi-ADM	75 mg/m²	1.	nap	iv.
vagy Doxorubicin	60 mg/m²	1. nap iv.		
Taxol	175 mg/m²	az antraciklon után 24 órával iv.		
21 naponként ismétlendő				

Carboplatin	Calvert formula szerint	1.	nap	iv. AUC=4-5
vagy Cisplatin	70-100 mg/m²	1. nap iv.		
Taxol	175 mg/m²	1. nap iv.		
21 naponként ismétlendő				

3.2.1.6.6.2. Taxol (paclitaxel) monoterápiában

Taxol	175-200 mg/m²	1. nap iv.
21 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.6.3. Taxotere (docetaxel) kombinációban

epi-ADM	75 mg/m²	1.	nap	iv.
vagy Doxorubicin	60 mg/m²	1. nap iv.		
Taxotere	75 mg/m²	1. nap iv.		
21 naponként ismétlendő				

Carboplatin	Calvert formula szerint	1.	nap	iv. AUC=4
vagy Cisplatain	70-100 mg/m²	1. nap iv.		
Taxotere	100 mg/m²	1. nap iv.		
21 naponként ismétlendő				

3.2.1.6.6.4. Taxotere (docetaxel) monoterápiában

Taxotere	100 mg/m²	1. nap iv.
21 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.6.5. Xeloda monoterápia

Xeloda 1250mg/m^2 napi 2-szer, 2 héten át, majd 1 hét szünet

3.2.1.6.6.6 Xeloda-Taxotere terápia

Xeloda: 1000mg/m^2 napi 2-szer, 2 héten át, majd 1 hét szünet
Taxotere: 75 mg/m^2 az első napon, a ciklus 3 hetente ismétlendő

3.2.1.6.6.7. Gemzar-paclitaxel terápia

Gemzar: 1000 mg/m^2 4 hetes ciklus első 3 hetében 1-1 napon (D1,8,15) majd 1 hét szünet
Paclitaxel: 175 mg/m^2 3 hetente, vagy heti kezelés formájában 80 mg/m^2 heti dózisban (D1,8,15 napon) majd 1 hét szünet

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A taxánok hetenként is adagolhatók (dózis-denz kezelés):
paclitaxel. 80 mg/hét
Docetaxel: 30-40 mg/hét

3.3. Sugárterápia

3.3.1. Sugárterápiás ajánlási kategóriák
1: teljes konszenzus, 1. szintű evidencia;
2A: teljes konszenzus, 2-3.szintű evidencia;
2B: általában egybehangzó vélemény, 2-3. szintű evidencia;
3: különböző vélemények, 2-4. szintű, egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények, vagy nincs, illetve kevés tapasztalati evidencia

3.3.1.1. Korai (stádium 0-I-II) emlőrák

3.3.1.1.1. Mastectomia után: a mellkasfal besugárzása
Céltérfogat. Az operált mellkasfali terület a műtéti heggel.
Az optimális sugárterápia technikai feltételei. Modern megavoltos készülék (nagyenergiájú foton, elektronsugár, kobalt-60-teleterápia), a mezőfelhelyezés naponkénti pontos reprodukálhatósága, homogén dózis a céltérfogatban, minimális dózis a tüdőben és a szívben. Tangenciális mezők használatánál CT-re alapozott besugárzástervezés.
Dozírozás. Az alapdózis 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. 5×2 Gy boost a műtéti hegre mérlegelendő.

Indikáció pT, pN szerint	
pTis, pT1-2 pN0-1mi	Besugárzás nem szükséges, ha a sebészi szél daganat mentes.[2A]
pT1-2 pN1a (1-3 + nycs.)	Besugárzás vagy annak mellőzése egyedi mérlegelés alapján a lokális recidíva rizikófaktorainak (pozitív vagy bizonytalan sebészi szél, rosszul differenciált tumor, nyirokérbetörés, premenopausa) figyelembevételével. A besugárzás túlélést javító hatásának pontosabb megítélésére prospektív randomizált vizsgálatok végzése szükséges. [3]
pT1-2 pN2a (≥ 4 + nycs.)	Besugárzás javasolt. [1]
pT1-2 pN3a (≥ 10 + nycs.)	Besugárzás javasolt. [1]
pT3-4 bármely N	Besugárzás javasolt. [2A]
Bizonytalan pN (< 6 eltávolított nycs.)	Besugárzás megfontolandó. [2A]

3.3.1.1.2. Parciális mastectomia után: a maradék emlő besugárzása
Standard kezelés: a maradék emlő teleterápiája. [1]
Céltérfogatok: a teljes maradék emlő. Boost kezeléseknél a tumorágy + 1-2 cm-es biztonsági zóna.
Az optimális sugárterápia technikai feltételei: CT-re alapozott besugárzástervezés, tangenciális mezők használata - szükség esetén ékszűrőkkel. A tumorágyra a kiegészítő (boost) dózist gyorsítóval (elektron) vagy szövetközi brachyterápiával (tűzdelés) adjuk. Kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektron besugárzás a kedvezőbb; nagy méretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál brachyterápia javasolt.
Dozírozás: az alapdózis 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. Dózis az izocenterre megadva. A tumorágy kiegészítő (boost) dózisa általában 10-16 Gy.

A kiegészítő dózis (boost) indikációi:
Abszolút indikáció: [1]
- mikroszkóposan pozitív sebészi szél (ha reexcisio nem történt)
- közeli kimetszés (ép szél < 2 mm)
- kiterjedt intraduktális komponens (EIC)
- ≤ 40 éves kor

Relatív indikáció:[2B]
- ép szél ≥ 2 mm, de < 5 mm
- nyirokérbetörés
- rosszul differenciált (grade 3) daganat
- 40-50 év közötti kor

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A tumorágy egyedüli brachyterápiája (akcelerált parciális emlő-besugárzás): [2B]
Megfelelő minőségbiztosítás mellett, válogatott betegcsoportban ígéretes kezelési módszer. Az akcelerált parciális emlő-besugárzás értéke a folyamatban lévő randomizált vizsgálatok (NSABP/RTOG, GEC-ESTRO, OOI) eredményeinek függvényében lesz megítélhető. Végzése általában kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatban javasolt. Klinikai vizsgálaton kívül egyedi mérlegelés alapján végezhető válogatott betegcsoportban (lásd klinikai feltételek) a következő esetekben:
- Nagy méretű emlő, melynek külső besugárzása esetén a várható súlyos mellékhatások kockázata fokozott.
- A beteg az 5-7 hetes külső sugárkezelést vállalni nem tudja, kezelése sem napi bejárással, sem fekvőbetegként nem oldható meg.

Céltérfogat: a tumorágy 1-2 cm-es biztonsági zónával.
Az optimális sugárterápia technikai feltételei: frakcionált HDR, PDR vagy LDR after-loading technika. LDR brachyterápia esetén < 1 Gy/óra dózisteljesítmény. Megfelelő dózishomogenitás (dózishomogenitási index > 0,65). Céltérfogat meghatározása tumorágy-jelölések (klippek) alapján. Tumorágyjelölés hiányában a céltérfogat meghatározásához UH vagy CT használata. Számítógépes (ideális esetben CT-alapú 3D) besugárzástervezés.
Az egyedüli brachyterápia klinikai feltételei: [2B]
- preoperatív mammográfián egygócú daganat
- > 40 éves kor
- mikroszkóposan ép sebészi szél ≥ 2 mm
- primer tumor mérete ≤ 3 cm
- EIC negativitás
- nem lobularis carcinoma
- pN0-1mi (mikrometasztázis) vagy pN0(sn) (negatív őrszem nyirokcsomó) axillaris státusz
- emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok
- DCIS (pTis) esetén egyedüli tumorágy-besugárzás nem javasolt!

LDR vagy PDR technikával 45-50 Gy, HDR besugárzással ezzel biológiailag azonos dózis (pl. 7 x 4,3-5,2 Gy, 8 x 4 Gy, 10 x 3,4 Gy)
Indikáció pT szerint:

pTis	Besugárzás általában ajánlott, minden rizikócsoportban csökkenti a helyi daganatkiújulás arányát. [1] Alacsony rizikójú betegeknél (jól differenciált elváltozás, necrosis nélkül vagy csekély mértékű necrosissal, legalább 10 mm-es biztonsági zóna, > 60 éves kor) sugárkezelés egyedi elbírálás alapján mellőzhető. [3]
pT1-3	Sugárkezelés javasolt, [1] 70 éves kor felett is.[2B]

3.3.1.1.3. Axillaris dissectio után: az axillaris-supraclavicularis régió besugárzása.
Céltérfogatok:
- *elektív supraclavicularis mező:* supra- és infraclavicularis régió + az axilla csúcsa
- *supraclavicularis-axillaris mező:* supra- és infraclavicularis régió + axilla

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Megavoltos besugárzás (4-9 MV foton, kobalt-60-teleterápia), direkt AP mező, 10-15 fokkal kifelé döntve, sugárbelépési kapu fel-helyezése szimulátor segítségével. Szükség esetén hátsó axillaris mező használata.
Dozírozás: 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. Elektív supraclavicularis mezőnél gócmélység 3-5 cm, vagy CT-alapú besugárzástervezés alapján individuálisan meghatározva. Hátsó axillaris mező használatakor dózis a középső axillaris vonalra specifikálva.

Indikáció pN szerint:

pN0-1mi	Besugárzás nem szükséges.[1]
pN1a (1-3 + nycs.)	Magas rizikójú esetekben (premenopausa, grade 3 daganat, nyirokér-betörés) besugárzás egyedi mérlegelés alapján megfontolandó. A sugárkezelés értékének megítélésére kontrollált, randomizált vizsgálatok szükségesek. Megfelelő axillaris dissectio esetén (≥ 6-10 eltávolított nycs.) elektív supraclavicularis mező használata elegendő.[2B]
pN2a (≥ 4 + nycs.)	Besugárzás javasolt supraclavicularis-axillaris mezőből [2A].
pN3a (≥ 10 + nycs.)	Besugárzás javasolt supraclavicularis-axillaris mezőből.[2A]
pN3c	Supraclavicularis metasztázis esetén besugárzás javasolt supra-clavicularis-axillaris mezőből. [2A]
Bizonytalan pN	Elégtelen lymphadenectomia (< 6 eltávolított nyirokcsomó) után besugárzás egyedi megfontolás alapján ajánlott supraclavicularis-axillaris mezőből.[2B]

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.1.1.4. Őrszem-nyirokcsomó biopszia után: az axillaris-supraclavicularis régió besugárzása.

pN0(sn) Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó negativitása esetén besugárzás nem szükséges. [2A]

pN1(sn) Pozitív őrszem nyirokcsomó mellett axillaris disszekció javasolt (standard kezelés). [2B] Amennyiben axillaris disszekció nem történik,
regionális sugárkezelés szükséges supraclavicularis-axillaris mezőből.
Az axillaris disszekció helyett végzett sugárkezelés értékét még vizsgálják (EORTC-AMAROS, OOI). [2B]

3.3.1.1.5. Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése.

Céltérfogat: az azonos oldali parasternalis terület minimálisan az első három bordaközzel.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: a nyirokcsomók mélységének megfelelő energiájú elektron vagy elektron-foton besugárzás direkt parasternalis mezőből. Mély tangenciális mezők alkalmazásakor a kritikus szervek (szív, tüdő) sugárterhelése elkerülhetetlen. Szív és tüdő sugárterhelésének csökkentésére 3D, konformális besugárzástervezés javasolt.

Dozírozás: 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. Esetleges maradék tumorra 10 Gy boost mérlegelendő.

Indikáció pN szerint: a parasternalis (arteria mammaria interna menti) nyirokcsomók besugárzásának értéke vitatott, és a szív közelsége is óvatosságra inti a sugárterapeutákat. Az eddig közölt tanulmányok többségében a parasternalis nyirokcsomók besugárzása sem a teljes túlélést, sem a regionális kontrollt nem javította. A parasternalis régió sugárkezelésének értékét még vizsgálják (EORTC).

pN0-N1mi	Besugárzás nem szükséges [2A]
pN1a, pN2a, pN3a	Pozitív axillaris nyirokcsomók mellett, medialis-centralis tumor esetén a parasternalis régió sugárkezelése egyedi mérlegelés alapján megfontolandó. [3]
pN1b, pN1c, pN2b, pN3b	Szövettanilag igazolt (őrszem nycs. biopszia) vagy klinikailag egyértelmű parasternalis nyirokcsomó metasztázis esetén besugárzás javasolt. [2A]

3.3.1.2. Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák

Céltérfogatok: emlő vagy mellkasfal, összes unilaterális nyirokrégió.

Az optimális sugártervezés feltételei. Mint 3.2.1.4-ben.

Dozírozás: A céltérfogatok alapdózisa 50 Gy, 2Gy naponta. A maradék tumorokra további 10-25 Gy kiegészítő besugárzás javasolt.

3.3.1.3. Sugárkezelés emlőrekonstrukció után

Rekonstrukció szilikon implantátummal: besugárzás végezhető, a dózisviszonyok lényegesen nem változnak. A capsularis contractura kockázata fokozott. Mérsékelt dózissal (46 Gy), bolus és kiegészítő dózis mellőzésével a kozmetikai eredmények jók. [2B]

Rekonstrukció saját szövettel: sugárkezelés a kozmetikai eredményt lényegesen nem rontja. A szilikon implantátumra vonatkozó megszorítások nem érvényesek. [2B]

3.3.1.4. A relapsus kezelése

3.3.1.4.1. Mellkasfal

- *Ha a műtét után adjuváns besugárzás nem volt:* az egész azonos oldali mellkasfalat sugarazzuk. Kis mezők használata nem ajánlatos, mert újabb recidívák esetén mezőillesztési gondokat okoz, és a túldozírozás elkerülhetetlen. Az összdózis 50-55 Gy, a szokásos frakcionálás mellett. Excisio után a hegre még további 5×2 Gy-t adhatunk. Kiterjedt, egymással összefolyó recidíváknál a besugárzás palliatív jellegű. (2B)
- *A műtétet követő adjuváns besugárzás után* az ismételt besugárzás lehetőségei erősen korlátozottak, mert a túldozírozás következménye necrosis, radiogén ulcus kialakulása lehet. Palliáció kis dózissal (30 Gy általában), kis mezőkből szoros illesztés nélkül. (2B)

Javasolt még:

Intravénás radioaktív izotóp terápia a fájdalmas, disszeminált csontáttét kezelésére (ld. fent) (2B)

3.3.1.4.2. Axilláris recidíva

Ha előzetes besugárzás nem volt: dózis 50-60 Gy, a szokásos frakcionálás mellett. (2B)

Előzetes besugárzás után: kis mezőből palliatív céllal 30 Gy. (2B)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.1.4.3. Supraclaviculáris áttét (recidíva)

- *Ha előzetes besugárzás nem volt:* az egész régiót sugarazzuk 50 Gy-ig (25×2 Gy), a reziduális tumorra további 5×2 Gy. (2B)
- *Előzetes besugárzás után:* palliatív céllal maximálisan 30 Gy-t adhatunk. (2B)

3.3.1.5. A távoli áttétek besugárzása

3.3.1.5.1.Csont

Szoliter áttét: 10×3 Gy, 2 hét alatt. [2A]

Multiplex áttét: besugárzás célja a fájdalom csillapítása és a mozgás javítása, a kezelési idő legyen rövid (1×8 Gy, 2×4 Gy, 5×3 Gy stb., nyílt mezős besugárzás a folyamat kiterjedésétől, illetve a mező nagyságától függően). [2A]

3.3.1.5.2. Mediastinum

Oesophaguskompresszió, vena cava superior szindróma besugárzással megszüntethető, a dózis 10×3 Gy, két opponáló mezőből. [2B]

3.3.1.5.3. Orbita

Azonos oldali temporalis mező, a dózis 10×3 Gy. [2B]

3.3.1.5.4. Agy

A góc lokalizálása CT-vel, 20×2Gy az egész agyra, 5×2 Gy boost az érintett területre. A tünetek csökkentésére 20-30 Gy is elegendő. Adott feltételek mellett (1-2 kisebb góc, megfelelő általános állapot) sztereotaxiás besugárzás is mérlegelendő. [2B]

3.3.1.5.5. Bőr

Besugárzás a folyamat kiterjedése, a gócok száma és nagysága szerint. [2B]

IV. Rehabilitáció

4.1. A rehabilitáció szükségességének paraméterei
4.2. A megfelelő rehabilitációs ellátás szintje
4.3. Általános intézkedések
4.4. Speciális rehabilitációs teendők
Egyéb terápia (pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás stb.)

A komplex onkoterápia fejlődésének következtében a daganatos betegek túlélési esélyei növekszenek, ezért a megfelelő életminőség biztosítása központi jelentőségű a kivizsgálástól kezdve a tartós tünetmentességig, illetve a palliatív gondozás folyamán a végstádiumban is. Figyelmet kell fordítani a szomatikus (gyógytornász) pszichés (onkopszichológus), szociális és társadalmi rehabilitációra.

V. Gondozás

5.1. Primér és szekunder prevenció feladatai

Primer:
- profilaktikus kétoldali mastectomia (BRCA-1-2 pozitivitás fiatal korban, magas rizikójú mastopathia esetén)
- A dohányzás, és alkoholfogyasztás visszaszorítása
- szteroidszerű anyagok szedésének, antioestrogenek preventív alkalmazásának visszaszorítása;

Szekunder:
- szervezett mammográfiás emlőrák szűrések

5.2. Kezelés várható időtartama/Prognózis

Az aktív kezelési szakasz a kezelési modalitástól függően 4-6 héttől (műtét, irradiatio) 5-10 évig (hormonterápia) terjed. A kontrollvizsgálatok élethossziglan terjed..

5.3. Ellenőrzés

Az ellenőrzés gyakorisága a műtét után:

- 5 évig 3 havonta,
- 5 és 10 év között félévente,
- 10 év után évente.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5.3.1. Fizikális vizsgálat
Önvizsgálat folyamatosan. Minden ellenőrzésen.

5.3.2. Képalkotói diagnosztikai vizsgálatok

5.3.2.1. Emlők megítélése
Emlőmegtartó, vagy rekonstrukciós /nem protézissel/ **műtét után** az operált emlő komplex képalkotói /mammográfia, UH/ vizsgálata a műtét után 6 hónappal (baseline), majd 2-3 éven át 6 havonta, utána évente javasolt. Operált és sugarazott emlő esetében a sugárterápia befejezése után mammográfiát 6 hónappal végzünk, további követése a műtét utánival megegyezik. Az ellenoldali emlő komplex vizsgálata évente történik.
Protézissel rekonstruált tumor mütét után - elsőként UH-vizsgálattal tájékozódunk vagy speciális, ún. „Eklund" mammográfiás felvételt készítünk, ha van reziduális mirigyállomány vagy zsírszövet. MR vizsgálat csak speciális esetekben indokolt (multifokális tumor, familiáris emlőrák, implantátum mögötti recidiva gyanúja). Bármilyen gyanús, látható vagy tapintható eltérést a nem operált emlőnek megfelelő protokollal kell kivizsgálni, azaz célzott mintavétel végzendő.
Recidíva klinikai gyanújakor, ha a mammográfiával és az UH-vizsgálattal nem jutunk előre, MR mammográfia vagy PET végzendő. Körülírt eltéréseket a nem operált emlőnek megfelelő protokollal kell kivizsgálni.
Chemoterápia monitorozására legérzékenyebb módszernek a PET tartható, de a tumorméret változása mammographiával és emlő ultrahanggal is követhető. MR vizsgálattal a méret, a vascularisatio, és a terápiás válasz egyaránt megítélhető.

5.3.2.2. Nyirokrégiók felmérése /a tumorstádium és a klinikai kép szerint/
UH, szükség- és lehetőség szerint CT. Az MR az axillaris nyirokrégiók megítélésére nem alkalmas, a mammaria interna láncra igen.

5.3.2.3. Mellkas tisztázása /a tumorstádium és a klinikai kép szerint/
Röntgen felvétel, CT/ MR St.III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező a mellkas követése képalkotókkal.

5.3.2.4. Has tisztázása /a tumorstádium és a klinikai kép szerint/
UH, CT/ MRI. St. III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező a hasi ultrahang/CT vizsgálat elvégzése, sz.sz. MRI-vel kiegészítve.

5.3.2.5. Csont status tisztázása /tumorstádium és klinikai kép szerint/
Izotóp vizsgálat, azzal korreláló röntgenfelvétel, kérdéses esetben MRI/CT.
In situ (St. 0) és a korai invazív (St. I, II) emlőrák esetekben a csont scan nem kötelező vizsgálat.

5.3.2.6. Koponya, gerincvelő vizsgálata
Metasztázis vizsgálatára elsődleges az MR szerepe.

5.3.2.7. Teljes test információ
Amennyiben a fenti módszerek nem eléggé informatívak, főleg ha teljes test információra van szükség, PET/CT javasolt, agyi metasztázis gyanújakor MR-rel kiegészítve.
Rutinszerű csontszintgráfia javasolt:
♦ csontmetasztázis klinikai gyanújakor
♦ tünetmentesen
- St. III, IV eseteiben,
- négynél több hónalji nyirokcsomó metasztásis előfordulásakor
♦ ha a „baseline" csontszcintigráfia kétséges volt,
♦ csontmetastasis kezelése esetén a terápia hatékonyságának felmérésére.

5.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok
Recidíva vagy metasztázis gyanúja esetén.

6. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

7. A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum-követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Belgyógyászati-onkológiai evidenciák

Adjuváns szisztémás kezelés

1. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-1467.Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;352:930-942NCCN practice guidelines for breast cancer, version 1.2003, National Comprehensive Cancer Network, 2003Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;19:3817-3827.Goldhirsch A, Wood WC, Geller RD, et al: Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357-3365.The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Breast Cancer Disease Site Group: Adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer (www.ccopebc.ca/guidelines/bre/cpg1_8.html, 2002.National Institutes of Health Consensus Development Panel: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93:979-989.Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93:979-989.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 365(9472):1687-1717, 2005.
10. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1673-1682.International Breast Cancer Study Group (IBCSG): Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. J Natl Cancer Inst 2002;94:1054-1065.Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al: Findings from two decades of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes (abstract 16). Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):S32Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496.Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al: Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001;19:931-942.Ravdin PM. Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;80.
16. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-983.Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res 2002;8:1073-1079.
18. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 23(16):3686-3696, 2005.
19. Nabholtz JM, Pienkowski T, Mackey J et al: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. Proc Am Soc Clin Oncol 21:36a, 2002.Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 354(8):809-820, 2006.
21. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 352(22):2302-2313, 2005.
22. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. TAC improves disease-free survival and overall survival over FAC in node-positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82[Suppl 1] (abst43).
23. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994;330:1253-1259.
24. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. N Engl J Med 1981;304:10
25. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity trial of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994;330:1253.
26. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979;63:1727-1733.Norton L, Simon R: The Norton-Simon hypothesis revisited. Cancer Treat Rep 1986;70:163-169.
28. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al: A randomized trial of dose dense vs. conventionally scheduled and sequential vs. concurrent combination chemotherapy as post-operative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup C9741-CALGB 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439.
29. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 23:5983-5992, 2005.
30. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-1878Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al: Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. J Clin Oncol 2001;19:329-335.Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al: Real-world performance of HER2 testing: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. J Natl Cancer Inst 2002;94:852-854Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al: Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst 2002;94:855-857.National Cancer Institute, National Institutes of Health: Herceptin combined with chemotherapy improves disease-free survival for patients with early-stage breast cancer. NCI Bulletin, October 24, 2005.National Cancer Institute, National Institutes of Health: "Stunning" results of breast cancer clinical

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

trials published. NCI Cancer Bulletin, Volume 2, No. 41, October 25, 2005Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353(16):1659-1672, 2005Romond EH, Perez EA, Bryant J et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353(16):1673-1684, 2005

38. Osborne CK, Zhao H, Fuqua SA. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. J Clin Oncol 2000;18:3172. PubMed
39. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351.9114:1451.
40. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:1474.
41. Bardou V J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J Clin Oncol 2003;21:1973.
42. Osborne CK: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609-1618.
43. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2002. J Clin Oncol 2002;20:3313-
44. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Lancet 1987;2:171-175.Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med 1989;320:479-484.
46. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684-690Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM: Scottish adjuvant tamoxifen trial: A randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001;93:456-462.
48. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343
49. Emens LA, Davidson NE: Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. Clin Cancer Res 2003;9:486S-494S.Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol 2002;20:4628-4635
51. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:881.
52. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 2003;348:2431. PubMed
53. Ravdin P: Aromatase inhibitors for the endocrine adjuvant treatment of breast cancer. Lancet 2002;359:2126-2127.The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 353:2747-2757, 2005.
55. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al: Anastrozole® alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer 2003;98:1802-1810.
56. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. Lancet 2002;359:2131.
57. Dowsett SI. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. Breast Cancer Res Treat 2003;82:56.
58. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081.
59. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793.
60. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment working group update: use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. J Clin Oncol 2003;21:2597.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Metasztatikus emlőrák

1. Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. Ann Intern Med 1986;104:455.
2. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. J Clin Oncol 1986;4:186.
3. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women [see comments]. J Clin Oncol 1998;16:3439.
4. Buzdar AU, Blumenschein GR, Montague ED, et al. Combined modality approach in breast cancer with isolated or multiple metastases. *Am J Clin Oncol* 1984;7:45. PubMed
5. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-592.Hortobagyi G: Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol 2002;20:620-623.Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, et al: Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: A retrospective EORTC Breast Group study. Eur J Cancer 1996;32A:1876-1887.Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, et al: Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13:1453-1458.Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588.
10. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812.
11. Rivera E, Holmes FA, Frye D, et al: Phase II study of paclitaxel in patients with metastatic breast carcinoma refractory to standard chemotherapy. Cancer 2000;89:2195-2201Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al: A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:3362-3368.Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: The 303 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:2341-2354.Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al: Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2355-2364.
15. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al: Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European organization for research and treatment of cancer randomized study with cross-over. J Clin Oncol 2000;18:724.Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:1212-1219.Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:4216-4223.Blum JL, Dieras V, LoRusso PM, et al: Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001;92:1759-1768.O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-2823.Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al: Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. J Clin Oncol 2002;20:3114-3121.Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al: Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 23(24):5542-5551, 2005.
22. Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968-975.
23. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719-726.
24. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783.
25. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene 1999;18:2241. PubMed
26. Winer EP, Burstein HJ. New combinations with Herceptin in metastatic breast cancer. Oncology 2001;61[Suppl 2]:50.
27. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of Trastuzumab administered every three weeks in combination with Paclitaxel. J Clin Oncol 2003;21:3965.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792.Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-1221.Seidman AD, Fornier M, Esteva F, et al: Final report: Weekly (W) herceptin (H) and taxol (T) for metastatic breast cancer (MBC). Analysis of efficacy by HER2 immunophenotype [immunohistochemistry (IHC)] and gene amplification [fluorescent in-situ hybridization (FISH)] (abstract 319). Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:83a

31. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234.

32. Robertson JFR, Howell A, Abram WP, et al. Fulvestrant versus tamoxifen for first-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Ann Oncol 2002;13:46(abst).

33. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al: Metabolic flare: Indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:2797-2803.

34. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2000;18:3758-3767.Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. J Clin Oncol 2000;18:3748-3757.Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001;19:2596-2606.Jones S, Vogel C, Arkhipov A, et al: Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer: Aromasin Study Group. J Clin Oncol 1999;17:3418-3425.Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al: Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: A phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234-2244.Geisler J, Haynes B, Anker G, et al: Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. J Clin Oncol 2002;20:751-757.Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001;92:2247-2258.Buzdar AU: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy. J Clin Oncol 2002;20:876-878.Howell A, Osborne CK, Morris C, et al: ICI 182,780 (Faslodex): Development of a novel, "pure" antiestrogen. Cancer 2000;89:817-825.Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al: Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20:3386-3395

Műtéti evidenciák - irodalom

1. Goldhirsch A,Gelber RD,CastiglioneM, et al.: Menstrual cycle and timing of breast surgery in premenopausal node-positive breast cancer: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. Ann Oncol 8 (8):751-6,1997.
2. Veronesi U, Luini A, Mariani L,et al.: Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. Lancet 343 (8912):1545-7, 1994.
3. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, et al.: Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. Ann Intern Med 115 (5): 337-42, 1991.
4. Fisher b, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347 (16): 1233-41, 2002.
5. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer10801 trial. J Natl Cancer Inst 92 (14):1143-50, 2000.
6. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al.: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 31A (10): 1574-9, 1995.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347 (16): 1227-32, 2002.
8. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive brest cancer by histologic subtype. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 (5): 941-7,1992.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

9. Barth RJ Jr, Danforth DN, Venzon DJ, et al.: Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. Arch Surg 126 (5): 574-7, 1991.
10. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy int he patient with breast cancer. JAMA 276 822):1818-22, 1996.
11. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al.: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet 349 (9069): 1864-7, 1997.
12. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 349 (6) 546-53, 2003.
13. Mansel RE,Fallowfield L, Kissin M, et al.: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 98 (9): 599-609, 2006.
14. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.: Role of a 10-Gy boost int he conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 15 (3): 963-4, 1997.
15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or wthout additional radiation. N Engl J Med 345 (19):1378-87, 2001.
16. Jardines L, Foowble B, Schultz D, et al.: Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. Surgery 118 (5): 803-9, 1995.
17. Silverstein MJ, Lagios MD, Craigh PH, et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breat. Cancer 77 (11):2267-74, 1996.
18. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al.: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 340 (19):1455-61, 1999.
19. Guinee VF, Olsson H, Möller T, et al.: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer . Lancet 343 (8913):1587-9, 1994.
20. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer 67 (4):869-72, 1991.
21. Gallenberg MM, Loprinzi CL: Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol 16 (5):369-76, 1989.
22. Frank Ts, Manley SA, Olopade OI, et al.: Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation on mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 16 (7):2417-25, 1998.
23. Cancer risks in BRCA2 mutations carriers.The Breast Cancer Linkage Cosortium. J Natl Cancer Inst 91 (15):1310-6, 1999.

Besugárzás mastectomia után (1-2B):

1. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
2. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
3. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: a 90-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 2000;141:1551-1555.
4. Gebski V, Lagleva M et al: Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. J Natl Cancer Inst. 2006 Jan 4;98(1):26-38. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2006 Jun 21;98(12):876.
5. Taghian AG, Jeong JH et al: Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3927-32.
6. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial.
7. J Natl Cancer Inst. 2005;97:116-126.
8. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results
9. from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol. 2006;24:2268-2275.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
11. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545.
12. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 1997;337:949-955.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

13. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
14. Fodor J., Polgár Cs., Major T., et al.: Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation: The significance of tumour size. *Strahlenther Onkol,* 2003;179:197-202.

Besugárzás emlőmegtartó műtét után:

DCIS (St. 0) sugárkezelése (1):

1. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al.: Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized Phase III trial 10853 - a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1-8.
2. UKCCCR DCIS Working Party: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
3. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al.: SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543.
4. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17. *Cancer* 1999;86:429-438.
5. Boyages J, Delaney G, Taylor R.: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ - a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-628.
6. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996;77:2267-2674.

Teljes emlő teleterápia (1):

1. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: a 90-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 2000;141:1551-1555.
2. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
3. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-121.
4. Fisher B, Anderson S, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002;347:1233-1241.
5. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002;347:1227-1232.**
6. Whelan TJ, Julian J et al: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1220-9.
7. Carlson RW, Brown E et al: NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2006 Mar;4 Suppl 1:S1-26. Review.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
9. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545.
10. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *New Engl J Med* 2004;351:971-977.

Tumorágy boost besugárzás (1):

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387.
2. Polgár Cs., Fodor J., Orosz Zs., Major T., Takácsi-Nagy Z., Mangel L., Sulyok Z., Somogyi A., Kásler M., Németh Gy.: Electron and high dose rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: First results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol,* 2002;178:615-623. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.: Role of a 10-Gy boost in conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
3. Polgár Cs, Fodor J, Orosz Zs és mtsai. A tumorágy kiegészítő besugárzásának hatása a lokális daganatmentességre emlőmegtartó műtét után: az Országos Onkológiai Intézet 2boost" vizsgálatának első eredményei. *Magy Onkol* 2001;45:377-383.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Regionális sugárkezelés (2B):

1. Fodor J, Polgár Cs., Péley G., et al.: Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések. Orv Hetil 2001;142:1941-1950.
2. Fodor J., Major T., Tóth J., et al.: Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1999;44:281-287.
3. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, et al.: The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1069-1076.
4. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al.: Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: Regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56_658-670.
5. Veronesi U, Orecchia R, Zurrida S, et al.: Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388.
6. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al.: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or Radiotherapy? Results of a randoimzed study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.
7. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, et al.: The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk Stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: A prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003;21:2713-2718.
8. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al.: Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in Stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:883-894.
9. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599-609.

Akcelerált parciális emlő besugárzás (2B):

1. Morrow M. Rational local therapy for breast cancer. *New Engl J Med* 2002;347:1270-1271.
2. Polgar C, Strnad V, Major T: Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. Semin Radiat Oncol. 2005 Apr;15(2):116-22. Review.
3. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1173-1181.
4. Chen PY, Vicini FA, Benitez P, et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation. A method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:991-999.
5. King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis,1,2 breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:299-304.
6. Vicini FA, Arthur DW. Breast brachytherapy: North American experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:108-115.
7. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1993-2001.
8. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1205-1211.

Távoli áttétek besugárzása (2A-2B):

Polgár Cs.: A palliatív sugárkezelés indikációi. *LAM* 2003;13:373-378

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű/A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű/B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű/C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű/D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
az epehólyag- és epeúti daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Gasztroenterológiai, Sebészeti, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A megbetegedés általános leírása:

A daganat az epehólyag falából indul ki, vagy diffúzan terjed, a nyálkahártya polypoid elváltozása, és a lumen felé növekszik.

Az epehólyagrák az összes carcinomák 0,5%-a, az emésztőtractus 5-6. leggyakoribb rosszindulatú daganata. Az epeutakat érintő rákok közül a leggyakoribb. Férfi-nő arány 1:4. Előfordulása az 5-6. évtizedben dominál.

Az epehólyag-carcinoma 60-90%-ban epekövesség mellett észlelhető, feltehető, hogy kialakulásában elsődleges szerepe a cholelithiasist kísérő krónikus cholecystitisnek van.

Definíciók, rövidítések:

UH: ultrahang vizsgálat,
CT: computer tomographia,
MR: mágnesresonancia vizsgálat,
MRCP: mágnesresonantia epeútvizsgálat,
ERCP: Endoscopos retrograd cholangio-pancreatographia.
PTC: Percutan transhepaticus cholangiographia,
PTCD: percutan transhepaticus drainage

2.1. Kiindulási hely

A tumor az epehólyag nyálkahártyájából indul ki. Két formája:

- az epehólyag falában keletkezik, diffúzan növekszik és terjed környezetére,
- a nyálkahártya polypoid elváltozása és a lumen felé növekszik.

2.2. A primer tumor terjedésének irányai

Diffúz terjedés az epehólyagon belül annak falában.

Polypoid növekedés az epehólyag lumene felé. A tumor gyorsan eléri a környező májszövetet, de per continuitatem terjedhet más, környező szervre (duodenum, gyomor, cseplesz) is.

Limfogén úton a májkapu, kiscseplesz és a retroperitoneum nyirokcsomói felé metasztatizál. Ezek már távoli metastasisnak számítanak.

Hematogen terjedés nem bizonyított.

3. Szöveti típus

Az epehólyag-carcinoma az esetek 80%-ában adenocarcinoma, de leírtak laphámrákot és különböző sarcomákat is.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1. Malignus epithelialis tumorok

3.1.1. Dysplasia és carcinoma in situ
A dysplasia rákmegelőző állapotnak tekinthető epithelialis atípia, a köb, ill. henger alakú vagy megnyúlt sejtek magja atípusos, a polaritás eltűnt, osztódó sejtalakok jellemzők. Az in situ carcinoma szerkezete azonos a rák felépítésével, de a lamina propriát nem szűri be. Kehely, ill. colon típusú sejtekből állhat és laphám típusú is lehet.

3.1.2. Adenocarcinoma
A leggyakoribb epehólyagtumor. Tubularis mirigyekből áll, melyeket köb, ill. henger alakú tumorsejtek bélelnek. Nyák gyakran látható a sejtekben és mirigyekben. Jól, mérsékelten és rosszul differenciált formája van. A differenciált tumorok egyharmadában endocrin sejtek vannak. A cystadenocarcinomák uni- vagy multilocularis cysticus daganatok.

3.1.3. Papilláris adenocarcinoma
Köb- vagy hengerhámmal borított papillaris struktúrákat tartalmaz, a sejtekben változó mennyiségű nyák van. Egyes tumorokban intestinalis differenciálódás látható. Az ampulla Vateriben gyakori tumor.

3.1.4. Intestinalis típusú adenocarcinoma
Tubularis papillaris mirigyekből álló daganat, a bélelő hámsejtek intestinalis (kehely-, colonhám) fenotípusúak, változó mennyiségben endocrin és Paneth-sejtekkel.

3.1.5. Mucinosus adenocarcinoma
A tumor 50%-ában extracellularis mucin van.
Alcsoportjai:
- tág, hengerhámmal bélelt, nyákkal telt mirigyekből álló
- kisebb sejtcsoportok nyákkal körülvéve,
- kis sejtcsoportok, amelyek pecsétgyűrűsejtekből állnak.

3.1.6. Világos sejtes adenocarcinoma
Glikogéntartalmú világos hiperkróm magvú sejtekből áll (ritka).

3.1.7. Pecsétgyűrűsejtes rák
A tumorsejtek cytoplasmájában nyák szaporodik fel, amely a magot a perifériára tolja.

3.1.8. Adenosquamosus carcinoma
Mirigyes és laphám-(solid) komponensből áll.

3.1.9. Laphámrák
Elszarusodó és el nem szarusodó típusa van. Orsó sejtes variáns is előfordul.

3.1.10. Kis- (zabszem-) sejtes carcinoma
A tüdő kissejtes rákjához hasonló daganat. A sejtdús tumor kerek vagy ovális, megnyúlt hiperkróm sejtekből áll, amelyek néha rozettákat formálnak.

3.1.11. Differenciálatlan carcinoma
Sarcomára emlékeztető, solid sejtkötegekből álló daganat. A tumorsejtek orsó, poligonalis alakúak vagy óriássejtek. Laphám irányú differenciálódás is lehet bennük.

3.2. Endocrin tumorok

3.2.1. Carcinoid tumor
Kis eosinophil cytoplasmajú kerek maggal rendelkező sejtekből álló alacsony malignitású tumor. A daganatsejtek kötegeket, nyalábokat, trabeculákat képezhetnek. A stroma desmoplasticus, a tumor sárga vagy szürke intramuralis göbként látható. Szerotonint, peptid hormonokat szintetizálhat (somatostatinoma, gastrinoma), Zollinger-Ellison-szindrómával társulhat.

3.2.2. Kevert carcinoid-adenocarcinoma
Változó mértékben carcinoidból és adenocarcinomából felépülő tumor.

3.2.3. Paraganglioma
Fő és ún. sustentacularis sejtekből álló, solid alveolaris vagy köteges szerkezetű tumor. A fő sejtek argyrophilek, a sustentacularis sejtek S100-pozitívak.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3. Nem epithelialis malignus tumorok

3.3.1. Rhabdomyosarcoma
Embryonalis (botryoid), a leggyakoribb gyermekkorban. Mioglobin, dezmin, miozin, aktin pozitív rhabdomyoblastokból épül fel.

3.3.2. Kaposi-sarcoma
Ritka, rendszerint HIV-fertőzéssel együttjáró tumor.

3.4. Különleges tumorok

3.4.1. Carcinosarcoma
Carcinomatosus és sarcomás komponensből álló daganat, ahol a carcinoma adenocarcinoma vagy laphámrák, a sarcoma chondro-, osteo- és rhabdomyosarcoma lehet.

3.4.2. Malignus melanoma
Epehólyagban kifejlődhet.

3.4.3. Malignus lymphomák
Rendszerint szisztemás megbetegedés részei.

4. A daganat makroszkópos kiterjedése
A helyi és távoli metastasisok léte és mérete: TNM klasszifikáció - csak rákokra érvényes

T-primer tumor

TX	Tumor nem ítélhető meg.
T0	Tumor nem mutatható ki.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Epehólyag falát infiltrálja.
T1a	Csak a nyálkahártyát infiltrálja.
T1b	Izomréteget is infiltrálja.
T2	A tumor a perimuscularis kötőszövetet infiltrálja.
T3	A daganat ráterjed a cholecystafal minden rétegére és egy szomszédos szervre (máj gyomor, duodenum, colon, pancreas, cseplesz, extrahepaticus epevezetékek).
T4	A tumor ráterjed a v.portae vagy az a.hepatica főágá(ai)ra, és infiltrál legalább két extrahepaticus szervet vagy képletet.

N-regionális nyirokcsomók

NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható
N0	Nincs regionális nyirokcsomó áttét
N1	Regionális nyirokcsomó áttétek

M-távoli áttét

MX	Távoli áttét nem igazolható
M0	Nincs ismert távoli metastasis.
M1	Kimutatható távoli metastasis van.

pTNM patológiai klasszifikáció
A pT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak.

5. Stadiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium IA	T1	N0	M0
Stádium IB	T2	N0	M0
Stádium IIA	T3	N0	M0
Stádium IIB	T1,T2, T3	N1	M0
Stádium III	T4	bármely N	M0
Stádium IV	bármely T	bármely N	M1

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

6. Kockázati és kiváltó tényezők
Az epehólyagkövesség maga, illetve ismétlődő gyulladások, nyálkahártya növedékek (polypok), tartós elfolyási akadályok - ductus cysticus, choledochus, pancreas vezeték összefolyási helyeinek anatómiai eltérései. Az epehólyagrák gyakrabban fordul elő nagyméretű kő esetén.

7. Incidencia,/prevalencia/Morbiditas/Mortalitás Magyarországon
Az epehólyag és epeutak, az összes carcinomák 0,5%-a. az emésztőtraktus 5.-6. leggyakoribb daganata. 2005-ben 425 személy halt meg ebben a betegségben

Genetikai háttér: pontos genetikai determináció nem ismert

8. Jellemző életkor és nem
(2005-ben 116 férfi 309 nő halt meg ebben epehólyagrákban) Jellemző életkor: 65 év felett.

9. Panaszok/tünetek/általános jellemzők
Tünetei azonosak az epekőbetegség tüneteivel. Gyakori a kőbetegség az ezzel járó epeköves roham. Étvágytalanság, tompa hasi fájdalom, fogyás. A betegek többsége idős. Icterus az epeutak érintettségét jelzi. Gyakori a tünetmentesség! A felismert epehólyag daganatok egyharmada kövesség miatt eltávolított epehólyagban „mellékleletként" szövettani feldolgozás kapcsán kerül felfedezésre.
Érintett szervrendszer(ek): máj, hasnyálmirigy, ritkán környező szervek vastagbél, gyomor, nyombél.
Gyakori társbetegségek: elsősorban epekőbetegség, elzáródásos sárgaság, hasnyálmirigy elváltozások, diabetes, hypertonia

II. Diagnózis

1. Anamnézis
az anamnesisben gyakran szerepel az epekőbetegség, hasnyálmirigy érintettség, fogyás.

2. Fizikális vizsgálat
ritkán tapintható az epehólyag, a bőrön látható sárgaság.

3. Kötelező (minimalisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok:
Se.bi, SGOT, SGPT, GGT,ALP, vérkép, süllyedés.
Tumormarkerek: CEA, CA 19-9, CA 125, CA 195, CA 242 Cytokeratin (nem jellemzőek)

3.2. Képalkotóvizsgálatok:
Epehólyag, epeúti daganatoknál UH az első vizsgálat, a talált elváltozás jellege határozza meg a további vizsgálatokat. Az UH a tumor gyanú felállításához lényegében elégséges (A- szintü evidencia), leírja az epehólyag falának megvastagodottságát, az epekő jelenlétét. Tájékoztat az epevezeték érintettségéről, sárgaság esetént az epevezeték kövességének kérdésében is tájékoztatást ad.
A magas felbontású CT és MR technika az intrahepaticus lágyrész elváltozás felismerésében érzékenyebb mint az ultrahang, és a kontrasztanyag dinamikus analízisével értékes információkat nyerünk a tumor vaszkularizáltságáról (A szintü evidencia). A képalkotók által vezérelt mintavétel (UH, CT vagy MR segítségével) történhet aspirációval cytológiára vagy szövethenger (core) biopsziával szövettani vizsgálatra. Az MR-cholangio-pancreatográfia (MRCP) jól mutatja az epe- és pancreas vezetékek szűkületét és tágulatát, egyéb anomáliát és obstructióját is, epeút kőre szenzitivitása 90%, specifitása 95%. Epekövesség gyanújakor az epehólyag UH-vizsgálata MRCP-vel nem helyettesíthető, annak ellenére, hogy gyakran MRCP-vel is láthatók apró epehólyagkövek is.
Differenciál diagnosztika: benignus epehólyag polypok, cholesterosis, cholecystitis, Vater papilla jóindulatú elváltozásai, pancreasfej tumorok.

3.3 Diagnosztikai algoritmusok
Epehólyag malignus daganatainál

Vizsgálatok	DG.	Staging	Th. response	Státuszrögzítés	● Követés	▼Restaging
Hasi UH	X				X	→
Hasi + din máj CT		X és/vagy	X és/vagy	X és/vagy	X és/vagy	→
Hasi + din. máj MR+ MRCP		X	X	X	X	→
Mellkas rtg./szsz CT		X			X	→

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

●Követés

Hasi UH: műtét után 3 évig 3 havonta, majd a 4. évtől 6 havonta (a betegség rossz prognózisú, 1-2 éves túlélés ritka)
Hasi+dinamikus máj CT és/vagy hasi+dinamikus máj MR+MRCP: tumorterjedés, metasztázis felmérésére, abban az esetben, ha a hasi UH vizsgálat nem ad kielégítő eredményt és a helyzet pontos felmérése terápiás konzekvenciával járna.
Mellkas röntgen (sz.sz. CT) vizsgálat: 3 évig 3 havonta, majd 6 havonta.
Ellenőrzés a műtét után 3 havonta történik három évig, majd 6 havonta (a rossz prognózis miatt ritka a két éven túli túlélés).
+ *Csontmetasztázis* klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő.
▼Recidíva kimutatásakor **a stádium újabb meghatározása (restaging) az utolsó, tumorra pozitív follow up vizsgálat alapján történik, ill. azt kell a klinikai kép szerint kiegészíteni.**

Epeutak, Vater papilla malignus daganatainál

Vizsgálatok	DG.	Staging	Th.response	Státuszrögzítés	● Követés	▼ Restaging
Hasi UH	X				X	
Hasi + din máj CT		X és/vagy		X és/vagy	X és/vagy	→
Hasi + din. máj MR +MRCP		X		X	X	→
Szsz. ERCP, PTC [1]		Szsz.X				
Mellkas rtg./szsz CT		X			X	→

[1] MRCP mellett diagnosztikus feladatra alig használjuk, terápiás céllal alkalmazzuk

● Követés:

Hasi UH: műtét után 3 évig 3 havonta, majd a 4. évtől 6 havonta (a betegség rossz prognózisú, 1-2 éves túlélés ritka)
Hasi+dinamikus máj CT és/vagy hasi+dinamikus máj MR+MRCP: tumorterjedés, metasztázis felmérésére, abban az esetben, ha a hasi UH vizsgálat nem ad kielégítő eredményt és a helyzet pontos felmérése terápiás konzekvenciával járna.
Mellkas röntgen (sz.sz. CT) vizsgálat: 3 évig 3 havonta, majd 6 havonta.
Ellenőrzés a műtét után 3 havonta történik három évig, majd 6 havonta (a rossz prognózis miatt ritka a két éven túli túlélés).
+ *Csontmetasztázis* klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő.
▼Recidíva kimutatásakor **a stádium újabb meghatározása (restaging) az utolsó, tumorra pozitív follow up vizsgálat alapján történik, ill. azt kell a klinikai kép szerint kiegészíteni.**

3.4. Egyéb vizsgálatok
MR- kiegészítő képalkotó diagnosztika, ERCP kapcsán biopsia, abrasiso citológiai mintevétel Vater papillából, epeutakból.

3.5. Kiegészítő diagnosztika
ERCP - képalkotó vizsgálatok bizonytalansága esetén, vagy ha palliatív célü stent behelyezés a terv,
Differenciál diagnosztika: benignus epehólyag polypok, cholesterosis, cholecystitis, Vater papilla jóindulatú elváltozásai, pancreasfej tumorok.

3.6. Diagnosztikai algoritmusok
a) hasi ultrahang (gyanú)
b) kiegészítő CT/MR vizsgálat : inoperabilitast jelző áttétek kizárása, kiterjedés meghatározása
c) inoperabilis esetekben ERCP, stent , PTC, PTCD behelyezése.

III. Kezelés A kezelés epehólyag daganatok esetén a radikális műtéti eltávolítás (I evid.)

Gyógykezelés

1. Gyógyszeres kezelés

A cytostaticus kezelés megegyezik a májdaganatok cytostaticus kezelésével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Sebészeti jellegű ellátás

Ellátási szint: A tipusú Sebészeti Osztály.

2.1. Műtét

- Indicatio: általános: a betegség fennállása, ha kontraindikáció nem áll fenn. Képalkotó vizsgálattal a daganat gyanúja felmerül.

a) Speciális: L.C. után kialakult port-site áttétek.

b) Kontraindikációk: általános, májelégtelenség, képalkotó vizsgálattal igazolt disszeminált áttétek. Távoli áttétek esetén palliatív megoldás kisérlendő meg.

- Műtéti előkészítés

- A károsodott májfunctio stabilizálására/javítására kell törekedni
- bizonyos esetekben (icterus) az epepassage-t biztosító nem sebészi módszerek

Műtéti érzéstelenítés

Intratrachealis narkózis

2.1.1. Műtéti kiterjesztés

1. A Tis, T1a, stádium esetekben az epehólyag eltávolítás elegendő. Olyan esetekben tehát amikor a tumor felismerése a cholecystectomiat követő szövettani vizsgálat során történik, a fenti stádiumokban lévő esetekben további műtéti beavatkozás nem indokolt
2. Az epehólyag daganat valamennyi stádiuma (T1b től T4-ig) illetve a betegség stádium bármelyik formája (l-lV-ig) resectios (en bloc májresectio is + lymphadenectomia) műtéttel kezelendő. Ez alól kivételek a műtéti ellenjavallatok.

A betegség lV stádiumában az N1-2, M1 stádium is műtéti javallat lehet.

2.1.2. Műtéti eljárás:

1. nem igazolt residualis daganat (korábban eltávolított T1a stádiumnál előrehaladottabb tumor tartalmazó epehólyag)
2. Kiterjesztett hepatoduodenalis nyirokcsomó blokk dissectio, máj lV a - V szegmentumának kimetszése, intraoperatív histologiai vizsgálat a d. cysticusból.
3. látható tumor: a daganat teljes eltávolítására kell törekedni. Abban az esetben, ha daganatmentesség érhető el kiterjesztett rezekcióval az ehhez szükséges máj vagy egyéb szervek (vastagbél, duodenum, pancreasfej, gyomor antralis része stb.) kiegészítő rezekciója.
4. palliatív műtéti megoldás: Abban az esetben ha technikai és/vagy oncologiai okokból a daganat nem távolítható el a műtét során kell törekedni az epeutak átjárhatóságának biztosítására behelyezett drain(ek) segítéségével, ügyelve arra, hogy az epepassage-t biztosító stent elmozdulását meggátoljuk.
5. epeutak helyreállítása: a műtét típusától függően:
   - nincs szükség epeúti rekonstrukcióra: d.hepaticus és choledochus tumormentes.
   - choledochus és d.hepaticus resectio, a proximalis epeutak, Roux . Y jejunalis kaccsal történő összeköttetése
   - az epeutak intraoperatív transjejunalis külső-belső drénezése javíthatja a postoperatív szak biztonságát.

a) az intrahepatikus epeúti daganatok

a megfelelő segment vagy májlebeny resectiója. Ezekben az esetekben többnyire megtartható a közös epevezeték.

b) hilaris epeuti daganatok (Klatskin tumor)

Fontos ismerni az epeúti daganatok felosztását (Bismuth-Corlet) tipusonként más-más az operálhatóság.

A lokalizációtól függően az epeutak resectiója. Figyelemmel kell lenni az I. májsegmentum esetleges infiltrációjára. Amennyiben a bal fő epeuti vezeték is érintett az I-es segmentum resectiója ajánlott. A műtét során a resecabilitás eldöntése érdekében elsőlépés a proximális epeutak felkeresése, eldöntendő, hogy alkalmasak-e később anastomosis készítésére. Ezt követően szükséges megítélni az a. hepatica és a v. portae extrahepaticus ágait, tisztázni azok esetleges tumoros infiltratióját. Az említett erek bármelyikének tumoros érintettsége önmagában nem jelent inoperabilitást akkor, ha az ér resectiójával a keringés helyreállítható. Amennyiben nem, mérlegelendő a keringésében károsított májrész resectiója (lásd.májresectió)

1. táblázat

A hilaris epeuti daganatok anatómiai felosztása (Bismuth-Corlet)

I. = a d. hepaticust szűkítő tumor

II. = a hepaticus villát elérő tumor

IIIa. = a hepaticus villában lévő a bal főág másodlagos oszlását elérő tumor

IIIb. = a hepaticus villában lévő a jobb főág másodlagos oszlását elérő tumor

IV. = mko.d.hepaticus másodlagos oszlásait infiltráló tumor

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

c) A ductus hepaticus ill. choledochus tumora
A proximalis epeut felkeresése általában nem ütközik nehézségbe. Tisztázandó az erekhez esetleg a hasnyálmirigyhez való viszonya. A pancreasfej infiltrátiója esetében pancreasfej resectióval egészíthető ki a műtét. (B)
d) Nyirokcsomó blockdissectio:
Az epeuti tumorok esetében szükséges a teljes hepato-duodenalis nyirokcsomó rendszer eltávolítása valamint a pancreas felső széle,a truncus coeliacus mentén elhelyezkedő nyirokcsomók eltávolítása , minthogy az esetek túlnyomó részében - többnyire a daganat méretétől függetlenül - a nyirokcsomókban áttét található. (A)
e) Epeuti reconstructió
Az epeelfolyás biztosítására Roux- Y jejunum kacs használandó. A jejunumkacsot retrocolicusan a duodenum leszálló szára előtt feszülésmentesen szükséges felhozni, ügyelni a vérellátására. Törekedni kell arra - különösen hilaris epeuti daganatok esetében - hogy amennyiben több proximalis epeuti szájadék található azokat egymáshoz varrjuk ill. közelítsük. Az epeuti anastomosisok elkészítése microsebészeti technikával 5-6/0-ás felszívódó monofil varrattal történjen. Alkalmazható transjejunális belső epeuti drainage. Az epeut-jejunum közötti anastomosist követően a jejunumkacsot a májhílusba tehermentesítő céllal felfüggeszteni indokolt.
Pancreasfej resectió esetén lásd. a megfelelő fejezetet.

2.1.3. Műtéti szövődmények
- az elvégzett műtét típusától függ (lásd ott)
Icterus későbbi kialakulása: legtöbbször a tumor recidiva okozza. Transhepaticus tágítás illetve stent behelyezése javasolt.

2.1.4. Posztoperativ teendők
A műtéti típustól függően a hasi drainek ellenőrzése, p.os táplálás, (intraoperative észlelt cholangitis) antibioticumok

3. Egyéb kezelési lehetőségek

Az epehólyag rák kezelése elsősorban műtéti. A műtétnek jelenlegi ismeretek szerint nincs gyógyulási esélyt biztosító egyéb alternatívája.

3.1 Daganatellenes kiegészítő és/vagy palliatív módszerek:

3.1.1. Kemoterapia lásd III/1.

3.1.2. Sugárterapia
Evidenciaszint gyakorlatilag nem adható meg, illetve III-IV. szintet képvisel, mivel az alacsony betegszám, illetve a rövid túlélési idők miatt multicentrikus, prospektiv, illetve fázis III vizsgálatok eddig nem történtek.
Fázis II vizsgálatok a túlélés javulását mutatták, főképpen radiokemoterápia alkalmazása esetén. A dózis 45-60 Gy között mozog, de az elhelyezkedés miatt a környező szervek alacsony toleranciaszintje miatt mindenképpen 3D konformális dóziservezést, vagy IMRT alkalmazását követeli meg a percutan sugárkezelés alkalmazása. A kemoterápia miatt magas a komplikációs ráta.
Stent felhelyezését követően intraluminalis brachytherapia szintén szóba jön percutan katéteren keresztül, vagy endoscopos beavatkozással. A dózis általában 20 Gy 0,5 cm referenciapontra dozirozva.
A percutan kezelés minden esetben MR/CT 3D konformális tervezés alapján végzendő a mellékhatások és a szomszédos szervek sugárkárosodásának kivédésére.

3.2. Nem daganatellenes palliatív beavatkozások:

3.2.1. Sebészeti jellegű ellátási lehetőségek:
Endoscopos sphincterotomia, stent behelyezés
Percutan transhepaticus drainage (palliatív)

3.2.1. Nem sebészeti jellegű ellátási lehetőségek:
Icterus megoldása: bármely, az epeúti elzáródás áthidalására szolgáló- endoscopos vagy transhepaticus módszerrel.

4. Kiegészítő terápia

Pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás:
- intenzív légzőtorna
- általános ill. psychoonkológiai foglalkozás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

IV. Rehabilitáció

gyógytorna, fizikai kondíció javítása

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai:

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

2. A protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek; 2. Személyi feltételek; 3. Szakmai/képzési feltételek; 4. Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

V. Gondozás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Altemeier W..A..,Gall E.A.et al.: Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. Arch.Surg. 1957,75:459
2. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A casecontrol study. Hepatology, 1998; 27: 311.16.
3. Benoist S., Panis Y., Fagniez P-L., and the French University Association for Surgical Research: Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. Amer.J. Surg. 1998, 175: 118-22.
4. Bhuiya M.R.,Nimura Y. et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. Ann.Surg. 1992,215:344
5. Bismuth H.,Corlette M.B.:Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg. Gynecol.Obstet 1975,40:170
6. Bismuth H.,Nakache R.,et al:Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann.Surg.215:31 1992
7. Bloustein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. Am.J. Gastroenterol. 1977; 67: 4.6.
8. Bond GG, *et al.* Liver and biliary tract cancer among chemical workers. Am.J.Indust. Med. 1990; 18: 19.24.
9. Bret PM, Reinhold C. Magnetic resonance cholangiopancreatography. Endoscopy, 1997; 29: 472.86.
10. Castro MP et al Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma: a case report. Cancer 1998 82,639-41
11. Cheng J.CH.,Wu J.K., et al: Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patiens with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2002,54:156-62
12. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: A premalignant condition? Am.J.Surg. 1983; 145: 41.8
13. Di Lauro M,Carpano S,Campomolla E, et al.Cisplatin,epirubicin and fluorouracil for advanced biliary tract carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1997:16:287a
14. Donohue J.H.., Andrew K. Stewart, M.A., Menck H.R, : The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. Cancer, 1998.83: 2618-28.
15. Ekbom A.,Hsieh C.C., et al.: Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. Lancet 1993,42 ,1262.,
16. Eschelman D.J.,Shapiro M.J.,et al.:Malignant biliary obstruction: long term experiences with Gianturco stents and combined modality radiation therapy.Radiology 1996,200:717
17. Fong Y., Hefferman N., Blumgart L.,: Gallbladder carcinoma discovered during laparoscopic cholescopic cholecystectomy: aggressive resection is beneficial. Cancer 1998, 83: 423-27.
18. Francanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al: Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. Hepatology 2001,33:647-51
19. Gall F.P.,Kockerling F, Scheele J., et al.: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: Present status in Germany. World J. Surg 1999, 15:328-36.
20. Hejna M.,Pruckmayer M.,Raderer M.: The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. Eur J of Cancer 1998,4:,977-986.
21. Huibregtse K, Carr-Locke DL, Cremer M, and the European Wallstent Study Group. Biliary stent occlusion.a problem solved with self-expanding metal stents? Endoscopy, 1992; 24: 391.4.
22. Jackson, A., Ten Haken, R.K., Tobertson, J.M., et al: Analysis of clinical complication data for radiation hepatis using a parallel architecture model. Int.J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1995, 31, 4, 883-891
23. Jason CH., Cheng M.D., Jian-Knen Wu M.S. et al: Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patiens with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. Int. J. of Rad. Oncol. Biol. Phys. 2002, 54: 156-162
24. Jarnagin WR. Ruo L. Little SA.et al.: Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. Cancer. 2003, 98:1689-700,
25. Ishikawa T.,Horimi T.,Shima Y. et al. :Evaluation of aggressive surgical treatment for advadnced carcinoma of the gallbladder. J.HPB Surg. 2003,10:233-38
26. Klatskin G.: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. Am. J.Med. 1965; 38: 241.56.
27. Klempnauer J.,Ridder G.J.,et al.:What constitutes long term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? Cancer 1997,79:26
28. Kondo S. Nimura Y. Kamiya J. et al.: Factors influencing postoperative hospital mortality and long-term survival after radical resection for stage IV gallbladder carcinoma. World J. Surg., 2003,27:272-7
29. Koronczay K.: A máj, az epehólyag és az extrahepaticus epeutak (In.: Németh, Gy.: Sugárterápia) Springer, Budapest 299-304. 2001
30. Lee BH, Choe DH, Lee JH, Kim KH, Chin SY. Metallic stents in malignant biliary obstruction: Prospective long-term clinical results. Am.J.Roentgenol, 1997; 168:741.5.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

31. Lundberg O., Kristoffersson A.: Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published cases. Eur-J-Surg. 1999, 165:215-22.
32. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD et al Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. Am J surg 1997,174:605
33. McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgsonet al.: Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage. The results of a controlled trial. Br.J.Surg.1984; 71:371.75.
34. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract. Technique and results in 104 cases. Gastroenterology, 1978; 74: 554.59
35. Nimura W.,Nagai H.,et al.:Clinicopathological charachteristics of hepatic hilar bile duct carcinoma. Hepato-Gastroenterol. 1993,40:21.
36. Ortner MA, Liebetrut J., Schreiber S, *et al.* Photodynamic therapy of non-resectable cholangiocarcinoma. Gastroenterology, 1998; 114: 536.42.
37. Praderi R. Coledocostomia transhepatica. Bull.Soc.Cir.Urug. 1963; 34: 442.59.
38. Robledo R, Muro A, Prieto ML. Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumours. Radiology, 1996; 198: 869.73.
39. Robertson, J,M., Laurence, T.S., Andrews, J.C., et al: Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1997, 37, 2, 325-30.
40. Shimada H, Niimoto S, Matsuba A, Nakagawara G, Kobayashi M, Tsuchiya S. Experience with intrahepatic cholangiojejunostomy for unresectable carcinoma of the hepatic hilus. Internat.Surg. 1988; 73: 1.5.
41. Shimada H, Niimoto S, Matsuba A, Nakagawara G, Kobayashi M, Tsuchiya S. The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall. Internat. Surg. 1988; 73: 87. 90.
42. Soto JA, Barish MA, Ferrucci JT. Magnetic resonance imaging of the bile ducts. Seminars in Roentgenology, 1997; 32: 188.200.
43. Sulyok Z., Pápai Zs., Petrányi J., Somogyi A., Zalay Zsuzsanna: Epehólyagrák in:Az onkoterápia irányelvei szerk. Kásler M., B+Vlap és Könyvkiadó Kft, Budapest, 2001. 226-237.
43. Tanapfel A.,Wittekind C.: Gallenblasen und Gallengangskarzinom Internist 2004, 45:33-41
44. Taieb J.,Mitry E.,Boige V. et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann. Oncol. 2002, 13:1192-1196,
45. Tsukada K., Kurosaki I., Uchida K, et al.: Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. Cancer 1997,80: 661-67
46. Vallis KA, *et al.* External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: Role and tolerability. Radiother.Oncol., 1996; 41: 61.6.
47. Z'graggen K., Birrer S., Maurer C.A, et al.: Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. Surgery 1998, 124:831-38.
48. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. Gut,2000; 46: 103.6.
49. Lin LL, Picus J.:. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. Am. J. Clin.Oncol.,2005. Jun:28(3):234-241
50. Takamura A.Saito H.,: Intraluminal low dose rate 192Ir brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma.. Int. J.Radiat.Oncol Biol Phys. 2003.Dec1;57(5); 1357-65
51. Schoppmayer K.,Wiethe S.,: Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial.
49. Lin LL, Picus J.:. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. Am. J. Clin.Oncol.,2005. Jun:28(3):234-241
50. Takamura A.Saito H.,: Intraluminal low dose rate 192Ir brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma.. Int. J.Radiat.Oncol Biol Phys. 2003.Dec1;57(5); 1357-65
51. Schoppmayer K.,Wiethe S.,: Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

KÖZLÖNY

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a felső húgyúti daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. Rövidítések

BTA	bladder tumor antigen
BCG	bacillus Camell-Guerrin
CIS	carcinoma in situ
COPD	chronic obstructiv pulmonary disease
DJ	double J
EGFR	epidermal growth factor receptor
HpD	hematoporfirin-derivátum
IPCC	International Pathology Consensus Committee
MDCT	multidetector computed tomography
MIP	maximum intensity projection
MPP	Molecular Pathology Programme
MRI	magnetic resonancy image
NMP	nukleáris mátrix protein
RTG	röntgen
TUR	transurethralis rezekció
TNM	tumour,node,metastasis
UICC	United International Contre le Cancer
UH	ultrahang
WHO	World Health Organization

3. A betegség leírása:

Felső húgyúti daganat valamennyi neoplasztikus növedék a vesekelyhektől a disztális ureterig.

Az összes vesedaganat 10-15%-át képező veseüregrendszeri és ureter tumorok kórszövettani sajátosságaikat, kóreredetüket, biológiai viselkedésüket tekintve a húgyhólyag átmeneti sejtes carcinomáival mutatnak azonosságot számos esetben párhuzamosan jelennek meg mind a két szervben. Jellemzőjük a polychronotopia és a panurotheliális jelleg.

A pyelon tumorok 85%-a papilláris, 15%-a solid növekedésű. Felismeréskor e tumorok több mint fele invazív. Az ureter tumorainak 55-75%-a alacsony stádiumú és grádusú tumor.

A vesemedence és az ureter epithelialis tumorainak több mint 90%-át az uroepithelialis carcinoma szövettani csoport teszi ki. Hisztológiai megjelenése megegyezik a hólyag uroepithelialis carcinomájának jellegével. A felső üregrendszeri tumorok stádiuma és grádusa között igen erős korreláció mutatható ki (1).

Laphám carcinoma (squamosus sejtes carcinoma): a felső üregrendszeri daganatok 0,7-7%-t teszi ki, prognózisa nagyon kedvezőtlen .

Adenocarcinoma: nagyon ritka megjelenés, előfordulása alig éri el a daganatok 1-2%-át. A laphám carcinomához hasonlóan gyakran hosszan fennálló vesekövesség, obstrukció és gyulladás következtében alakul ki. Megjelenése és szövettani felépítése alapján három főcsoportra osztható: tubulovillosus, mucinosus és papillaris nonintestinalis forma.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Invert papilloma: klinikai, endoszkópos megjelenésében, hisztológiai felépítésében és növekedésében megegyezik a hólyagban előforduló hasonló elváltozással.

Nem differenciált carcinoma: nagyon ritka, nagyon rossz prognózisa miatt érdemel csak külön kiemelést (2).

TNM-rendszer (UICC-2002)(3,27)

TX	Primer tumor nem ítélhető meg
T0	Nincs kimutatható tumor
Tis	In situ carcinoma
Ta	Papillaris nem invazív tumor
T1	Subepithelialis kötőszövetbe terjedő tumor
T2	A tumor infiltrálja az izomréteget
T3	A vesemedence tumorok esetében: a daganat túlterjed a muscularis rétegen a peripelvicus zsírszövetbe vagy a vese parenchymájába terjed Az ureter tumorok esetében: a daganat túlterjed a muscularis rétegen a periureterális zsírszövetbe terjed
T4	A tumor involválja a szomszédos szerveket, vagy a vesén át terjed a perinephricus zsírszövetbe
Nx	Regionalis nyirokcsomók nem ítélhetők meg
N0	Nincsenek regionalis nyirokcsomó-metastasisok
N1	2 cm-nél kisebb, soliter nyirokcsomóáttét
N2	Soliter, >2-5 cm átmérőjű vagy többszörös nyirokcsomóáttét, ha egyik átmérője sem haladja meg az 5 cm-t
N3	5 cm-nél nagyobb áttétek
M0	Távoli áttét nincs
M1	Távoli áttét (nem regionális nyirokcsomó, vagy hematogén metasztázis)

A WHO és az IPCC 1988-ban kiadott szövettani grading-je (4)

GX	A grade-et nem becsülhető meg
G1	Jól differenciált
G2	Közepesen differenciált
G3-4	Rosszul differenciált/differenciálatlan

3.1. A veseüregrendszeri és ureter tumorok **etiológiájában** - a húgyhólyag urotheliális tumoraihoz hasonlóan - a dohányzás kóroki szerepe egyértelműen bizonyított: Tartós dohányzás 7,2 szeres rizikó növekedést okoz (5). A Balkán nephropathia igen nagy fokú rizikó növekedést jelent, amely egyes területeken akár a 100-200x-ost is elérheti (6). Egyéb kockázati tényezőként a phenacetin abuzus, a chronikus pyelonephritis vagy vesekő jelentette krónikus irritáció említhető (7).
A foglalkozási ártalmak közül a vegyipar, olajfeldolgozás és a műanyaggyártás érdemel említést.

3.2. Genetikai háttér
Az invazíve terjedő urothelsejtes carcinomákra jellemző a 20 feletti chromosoma regióra kiterjedő genetikai eltérés (átlagban 7-10/eset). Az onkogének közül, mint terápia-célpont, említést érdemel a HER/2 neu (amplifikáció a 17q23 chromosomán) és az epidermal growth factor receptor (EGFR). Az esetek 3-5%-ában az EGFR gén amplifikálódik, míg 30-50%-ában az oncoproteinje túltermelődik.

3.3. Epidemiológiai adatok a Magyar Rákregiszter adatai alapján.
Az utóbbi 7 év átlagában a vesemedence daganat éves morbiditása Magyarországon 25 fő, az ureter daganaté 14 fő.

3.4. Jellemző nemi megoszlás
Férfiakban közel kétszer gyakrabban fejlődik ki veseüregrendszeri és ureter tumor, mint nőkben (8).

3.5. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők
Anamnesis Pyelon és uréter tumorok leggyakoribb tünetei a haematuria (kb 75%), valamint a 10-40%-os gyakoriságú, coagulum okozta vesegörcs (1). Az előrehaladott folyamatra csontfájdalom, fogyás, anaemia hívhatja fel a figyelmet. Kb. 15%-ban véletlenül kerül felismerésre.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.6. Érintett szervrendszer(ek)
Lymphogen metasztázisok a pyelon és felső ureter tumorokból a paraaortikus és paracavalis nyirokcsomókban, az alsó uréterszakaszból a medencei nyirokcsomókban jelentkeznek. Az urotheliális eredetű pyelon és uréter tumorok haematogén metasztázisokat adhatnak a tüdőbe, májba, csontokba (1).

3.7. Gyakori társbetegség a dohányzás közös etiológiai szerepe miatt a COPD.

II. Diagnosztikai eljárások

1. Anamnesis
R**ögzíteni kell**
az ipari ártalmakat,
a dohányzási szokásokat,
a szedett gyógyszereket,
a medencét ért korábbi irradiatió dózisát, kiterjedését,
korábbi cyclophosphamid kezelést,
a haematuria idejét és formáját,
a vesetáji fájdalmat.

2. Fizikális vizsgálat
Vesetáji érzékenységet találhatunk**.**

3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok
3.1.1. Általános laborvizsgálatok Vérkép, vizelet üledék, vvs-süllyedés, (anaemia, haematuria, pyuria, baktériumok).
Vesefunkciós vizsgálatok: CN, Se-kreatinin, (kétoldali ureterocclusiónál uraemia).
A májfunkciós vizsgálat mind a primer diagnosztikában, mind a követésben meghatározó lehet.

3.1.2. Vizeletcitológiai vizsgálat végezhető:
- spontán vizeletből (nem invazív),
- húgyhólyagöblítő folyadékból (transurethralis beavatkozás során),
- felső húgyutak öblítő folyadékából,
- urethracsonköblítésből,
- cystectómia utáni vizeletelvezetésből (ekkor a megítélés a bélepithelsejtek miatt különösen nehéz).

Pozitív vizelet citológia negatív hólyagtükri képpel felveti a felső húgyuti daganat lehetőségét, ezért ekkor az ureterekből szeparáltan nyert mintavétel szükséges.
A reggeli első spontán vizeletet lehetőleg ne használjunk cytológiai vizsgálatra a sejtek jelentős ozmotikus károsodása miatt!
A hólyagöblítés előnye a spontán vizelettel szemben a nagyobb számú, jobb állapotú sejtek nyerése, ugyanakkor a kétféleképpen nyert minta vizsgálatának összehasonlítása során az eredmények specificitásában és szenzitivitásában szignifikáns különbség nem mutatkozott (9), ezért csak akkor végzendő hólyagöblítés, ha egyébként is indokolt a cystoscopia (10).

A cytologiai vizsgálat az in situ carcinoma és egyéb magas grádusú tumorok diagnosztikájában és utánkövetésében nagy szenzitivitású (75-95%) és specificitású alapvizsgálat (11). Szenzitivitása low-grade (korábbi G1) tumorok esetén azonban kevesebb, mint 40% (12), a specificitása pedig magas, az álpozitív arány <5%.
A fals negatív eredmények gyakorisága a 20%-t is elérheti, míg sugárkezelés, cytostaticus kezelés akár 1 évig is álpozitív cytológiai eredményt adhat (13).

3.2. Képalkotó vizsgálatok
3.2.1. Urographia/ CT-/MR urogram:
A haematuria kivizsgálásában betöltött szerepe a legjelentősebb.Lényeges indikáció a felső üregrendszeri tágulat gyanúja. Képet ad az ellenoldali vese morfológiájáról, funkciójáról. Pyelon és uretertumorok elsődleges vizsgálata, a felső húgyutak telődési hiánya, hydronephrosis, az ureter infundibuláris szűkülete, néma vese lehetnek a leggyakoribb jelek (1,14).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A felső húgyúti telődési kiesés okai:
Malignus elváltozások
- TCC,
- Adenoca,
- Metasztatikus carcinoma,
- Laphámsejtes carcinoma

Nem malignus elváltozások
- Kő
- Tuberculosis
- Fibroepithelialis polypus
- Invertált papilloma
- Nephrogen adenoma
- Infekció (phytobezoar)
- Véralvadék
- Subepithelialis haematoma (Antpol-Goldman elváltozás)
- Endometriosis
- Amyloidosis
- Lelökődő papilla
- Külső kompresszió / +1/

A hagyományos i.v. urographiánál az MDCT- vizsgálat és az ezt kiegészítő rekonstrukciós technikák (MIP urogram) sokkal informatívabbak. A kontrasztanyagos MDCT során kiegészítő urogram is készülhet.

3.2.2. Retrograd pyelographia végzendő, ha intravénás kontrasztanyag nem adható, vagy az elkészült urogramm nem kellően informatív.

3.2.3. Ureteroscopia segítségével a retrograd pyelographia 75%-os hatékonysága 85-90%-ra növelhető (15). A vese-medence daganatok 85%-a papilláris megjelenésű, a maradék sessilis. A tumorgyanús terület megtekintése után biopszia is vehető, bár a kis méretű specimen alapján a stádium megállapítása bizonytalan. Nem kötelező minden csonkoló műtét előtt az elvégzése, sőt a szükségtelenül elvégzett ureteroscopiával a tumorszóródás kockázatát is megnövelhetjük (16)

3.2.4. Urethrocystoscopia. A felső hugyúti daganatokkal szinkron, vagy metachron gyakran előforduló húgyhólyagdaganat felismerésére az elsődleges diagnosztika és a betegkövetés során is szükséges. Három, különböző tekintési irányú optikával végzendő. Szenzitivitása a hólyagdaganat tekintetében ca. 98%, amely a vizelet citológiával kombinálva 99%-ra növelhető (17).

3.2.5. Hasi és kismedencei ultrahang alkalmas az üregrendszeri tágulat, egyes hasi metasztázisok kimutatására.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika

4.1. A **vizeletmarker** tesztekről összességében elmondható, hogy a citológiai vizsgálatnál nagyobb szenzitivitásúak, viszont annál kisebb specificitással bírnak valamennyi tumorkategóriában.
A fehérjekimutatásra alapozott eljárások esetén (BTA és az NMP22 teszt) a fals pozitív arányt tovább növeli a gyulladás, idegentest (pl. DJ stent) más urogenitális tumor illetve a vér jelenléte. A fals pozitív esetek szükségtelen vizsgálatokat generálhatnak.
A diagnosztikára és az utánkövetésre egyaránt érvényes, hogy a tumor jelenlétének igazolására szolgáló tesztek (MPP, Hyaluronsav/Hyaluronidáz, Telomeráz) - bár szenzitivitásuk a 80%-t is meghaladja és kombinált alkalmazásuk a pontosságot tovább, növeli - a jelenleg hatályban lévő ajánlások nem tartják alkalmasnak a cisztoszkópos vizsgálat megbízható helyettesítésére.

4.2. **Flow-citometria** során talált hyperdiploid sejtek rossz prognózist jelentenek. E vizsgálat nem helyettesítheti a hagyományos vizelet citológiai vizsgálatot.

4.3. Mellkas röntgen/CT vizsgálat a tüdőmetastasist mutatja.

4.4. Csont-izotópscan a csontmetastasis gyanúját vetheti fel. /Megerősítésére MRI vizsgálat javasolt/. Csontmetasztázisra utaló klinikai tünetek, vagy laboratóriumi leletek /serum Ca emelkedés/ esetén végzendő.

4.5. Csont-röntgenfelvétel a csont-scan által gyanúsnak mutatott területről.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5. Diagnosztikai algoritmusok

A haematuria kivizsgálása kulcskérdés:
1. Vizelet üledék (Haematuria,pyuria)
2. UH vizsgálat (Vesetumor, kő, pangás kizárása)
3. Urogram (Kő, fejl. rendellenesség kizárása)
4. Cystoscopia
5. Negatív cystoscopos kép esetén szeparált vizelet mintavétel az ureterekből

III. Kezelés

A kezelés általános elvei
Ép ellenoldali vese esetén endoszkópos kezelés válogatott esetben kis, low grade elváltozásoknál jön szóba (18). További szükséges feltétel a betag megfelelő compliance-e.

Felső húgyuti daganatok kezelésének részletes algoritmusa:

A. Pyelontumorok	
A.1. Operábilis	
A.1.1. Alacsony grádusu:	Nephroureterectomia hólyagmandzsettával vagy vesemegtartó műtét vagy endoscopos resectio intrapelvicus posztoperatív kemoterápia vagy BCG-vel, illetve anélkül
A.1.2. Magas grádusu **vagy parenchyma inváziót** **mutató**	Nephroureterectomia hólyagmandzsettával + regionális lymphadenectómia
A.2. Metasztatikus	Kemoterápia
B.Uretertumorok	
B.1. Felső harmad	Nephroureterectomia hólyagmandzsettával **(**+ regionális lymphadenectómia, ha high grade)
B.2. Középső harmad	
B.2.1. Alacsony grádusú:	Excisio és ureteroureterostomia vagy endoscopos resectio vagy nephroureterectómia hólyagmandzsettával
B.2.2. High grade	Nephroureterectomia hólyagmandzsettával + regionális lymphadenectomia
B.3. Alsó harmad	Distalis ureterectomia és ureter reimplantáció vagy endoscopos resectio vagy nephroureterectomia hólyagmandzsettával **(**+ regionális lymphadenectomia, ha high grade)

III/1. Gyógyszeres kezelés
1.1. Kemoterápia

Ureter és pyelon tumoroknál lokálisan előrehaladott (T3-4 +/- N1-3) státusz esetén neoadjuváns vagy postoperatív adjuváns, metasztatikus tumoroknál palliatív céllal alkalmazunk kemoterápiát. A rosszindulatú uréter és pyelon tumorok döntő többsége (85-90%) transitiocellularis carcinoma (TCC), a kemoterápia a hólyagrák TCC-jában alkalmazottal megegyezik. Előrehaladott, metasztatikus daganatokban az M-VAC protokollal (methotrexat, vincristin, doxorubicin, cisplatin) 50-70%-os remissziós ráta érhető el, melynek fele komplett remisszió. Hasonló remissziós rátát mutattak a ki CMV (cisplatin + methotrexat + vinblastin), CISCA (cisplatin + cyclophosphan + adriamycin) kemoterápiás kombinációval.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.1. Intraarterialis kemoterápia. Nagy gyógyszer-koncentrációt biztosít a tumorban és környezetében. Különböző sémák szerint - katéteren keresztül folyamatos infusióban - alkalmaznak 5-Fluorouracylt, Mitomycint, Adriamycint és Cisplatint. (T3-4 tumorok esetén válogatott betegeken).

1.1.2. Szisztémás kemoterápia (megegyeznek a húgyhólyagdaganatnál alkalmazottakkal)

Kemoterápiás protokollok a húgyhólyagdaganatok kezelésére

Kemoterápiás protokoll	A gyógyszer mennyiség	Alkalmazás módja (nap)
CISCA/CAP		
Cisplatin	100 mg/m^2	2. (hidrációval)
Cyclophosphamid	650 mg/m^2	1.
Adriamycin	50 mg/m^2	1.
M-VAC		
Metotrexát	30 mg/m^2	1., 15., 22.
Vinblastin	3 mg/m^2	2., 15., 22.
Adriamycin	30 mg/m^2	2.
Cisplatin	70 mg/m^2	2. (hidrációval)
CMV		
Cisplatin	100 mg/m^2	2. (hidrációval)
Metotrexát	30 mg/m^2	1., 8.
Vinblastin	4 mg/m^2	1.
CM		
Cisplatin	70 mg/m^2	1. (hidrációval)
Metotrexát	40 mg/m^2	7., 15.
GC		
Gemcitabin	1000 mg/m^2	1., 8., 15.
Cisplatin	70 mg/m^2	2. (hidrációval)
PCG		
Paclitaxel	200 mg/m^2	1. (3 órás infúzió)
Carboplatin	AUC 5 (Calvert)	1.
Gemcitabin	800 mg/m^2	1., 8.
TCG		
Paclitaxel	80 mg/m^2	1. , 8.
Cisplatin	70 mg/m^2	1. (hidrációval)
Gemcitabin	1000 mg/m^2	1., 8.
TIP		
Paclitaxel	200 mg/m^2	1.
Ifosfamid	1200 mg/m^2	1., 2., 3. (mesnával)
Cisplatinum	70 mg/m^2	1. (hidrációval)

1.2. Invazív, metastaticus urothelialis daganatok kombinált cytostaticus kezelése

A kombinált kemoterápia (M-VAC) prospektív vizsgálatban egyértelműen bizonyította hatékonyságát a monoterápiával szemben(Evidencia 1b). Cisplatin bázisú kombinált kemoterápia esetén a betegek 15-20%-a hosszú távú túlélő, az átlagos túlélés 13 hónap. Viscerális metasztázis esetén a hosszú távú túlélés 15%, nyirokcsomó érintettség esetén 30%.

Az M-VAC kezeléssel végzett újabb vizsgálatok 40-57%-os hatékonyságot (RR), 13-19%-os teljes remissziót (CR) igazoltak, 12-13 hónapos átlagos túlélés mellett. A kezelt betegek 15-20%-a hosszú túlélő, kombinált sebészi és kemoterápiás kezeléssel elért CR esetén a betegek öt éves túlélése 40%.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A kezelés eredményességét kedvezőtlenül befolyásoló faktorok: a beteg általános állapota (PS), jelentős testsúlycsökkenés, emelkedett alkalikus foszfatáz érték (AFP), máj-, tüdő- és csontáttétek jelenléte. A beteg túlélését a rossz PS és a visceralis áttétek jelenléte kedvezőtlenül befolyásolja. Az átlagos túlélés 0, egy, vagy két prognosztikai faktor jelenléte esetén 33, 13,4 és 9,3 hónap. A rossz PS a toxicitás gyakoriságát és súlyosságát is növeli. Az emelkedett életkor (> 70 év), a dohányzás további rizikótényező a társuló szív és tüdőbetegséget gyakori előfordulás miatt. Szívbetegség jelenléte esetén Adriamycin helyett Epirubicin adása kísérelhető meg (M-VEC). Beszűkült vesefunkció esetén a Cisplatin a clearence érték alapján számított (Calvert-formula) Carboplatin adásával helyettesítendő. A Carboplatin, Metotrexát, Vinblastin kombináció (CMV) hatásossága 30-40% és 8-10 hónapos túlélést eredményez (Evidencia 2a). Bár jelenleg randomizált vizsgálat nem áll rendelkezésre, valószínű, hogy a Carboplatin kombináció hatékonysága kisebb a Cisplatin kombináció hatékonyságánál.
A rossz általános állapotú betegek („unfit patient") citosztatikus kezelése nem megoldott, sokszor a tüneti kezelés („best supportiv care") eredményesebb lehet, a cél ilyenkor a beteg életminőségének javítása, annak megőrzése.
A Gemcitabin és Paclitaxel előzetes kemoterápia után is hatékony (Evidencia 2b). Az új és korábbi szerek kombinációi (kettes, hármas, négyes kombinációk, intermittáló alkalmazás) a jelenlegi klinikai kutatás ígéretes területei.
Az áttörést a metasztatikus urothelialis daganatok kezelésében a Gemcitabin, Cisplatin (GC) versus M-VAC kezelést összehasonlító vizsgálat hozta (Evidencia 1b). Igazolódott, hogy első vonalú kezelési elrendezésben a GC kombináció hatékonysága (49%) nem rosszabb, mint az M-VAC hatékonysága (46%), az átlagos túlélés (13,8 versus 14,8 hónap), a progresszióig eltelt idő (7,4 hónap mindkét karon) azonos. A kezelések mellékhatás spektruma eltérő, a betegek az új kezelést jobban tolerálták, és a kórházban töltött napok száma szignifikánsan csökkent. Az M-VAC kezeléshez képest a GC karon kevesebb grade 3-4 leukopeniát (71 versus 82%), lázas agranulocytosist (2 versus 14%), sepsist (1 versus 12%), grade 3-4 mucositist (1 versus 22%) és toxikus halálozást (1 versus 3%) észleltek. Az anaemia és thombopenia a GC karon fordult elő nagyobb százalékban. M-VAC kezelést követő relapsusban Gemcitabin adása jöhet szóba, 6 hónapnál hosszabb betegségmentes idő esetén Cisplatinnal kiegészítve. GC kezelést követő relapsusban az M-VAC kezelés lehet hatékony.
A kezelés eredményeinek további javítására az EORTC a GC kombinációt a Taxol, Gemzar, Cisplatin (TGC) kezeléssel hasonlítja össze. A rossz általános állapotú betegek első vonalú kezelésében Carboplatin, Gemzar és CMV (carboplatin) összehasonlító vizsgálat folyik.

2.1. Instillációs terápia: a felületes húgyhólyag daganat localis kezeléséhez hasonlóan felmerül a citosztatikus, illetve immunterápiás ágensek lokális instillációja szervmegtartó endourológiai beavatkozások után. Nephrosztomán át alacsony nyomással áramoltatják a citosztatikumot vagy BCG-t a szepszis, illetve a szisztémás abszorpció veszélye miatt. A kezelés biztonságosságáról, illetve hasznáról még nem áll rendelkezésre megfelelő számú bizonyíték (1).

III/2. Sebészeti jellegű ellátás
A kezelés általános elvei, a prospektív randomizált tanulmányok, nemzetközi szakmai testületek konszenzus-véleményei alapján:
A sebészi kezelést követő túlélés sokkal inkább a tumor stádiumának és grádusának függvénye, mint a műtét típusáé és kiterjesztettségéé.
A magas grádusú és stádiumú tumorok kivételével a kiterjesztett, radikális műtétek eredményei nem jobbak, mint a szervmegtartó műtétetek eredményei. (1).
A tumor helyétől, nagyságától, szoliter vagy multiplex jellegétől, stádiumától és grádusától függően endoszkópos és nyílt /radikális vagy szervmegtartó/ műtétek lehetségesek.

2.1. Endoscopos beavatkozások
Biopsziás jelleggel minden üregrendszeri tumor esetén szerepet kaphatnak.
Terápiás indikáció: kis, szoliter, alacsony stádiumú és grádusú tumorok a pyelon vagy ureter bármely részén.
2.1.1. Ureteroscopon át biopsziás fogóval vagy kosárral történő tumor eltávolítás, az alap elektromos vagy lézer koagulációja. Ureter rezektoszkóp használata.
/TaT1; G1,2 kis, szoliter tumorok/
2.1.2. Nephroscop:
- elektrorezekció a pyelonban
- tumoreltávolítás biopsiás fogóval /külön anyag a tumor alapból/, a tumoralap koagulációja
- hideg biopsia a tumorból, a tumor elroncsolása Neodynium YAG vagy Holmium lézerrel

TaT1-es stádiumú, G1-es tumornál - még ép ellenoldali vese esetén is - az endoszkópia elégséges beavatkozás. A T1G2-es tumorokat határesetnek tekinthetjük, de általában radikális uretero-nephrectomia a javasolt folytatás, miként a T1G3-as tumoroknál is. Az invazív, /T2-T4/ , bármilyen grádusú tumoroknál uretero-nephrectomia a megfelelő sebészi beavatkozás.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.2. Nyílt műtétek

A műtétet a képalkotó vizsgálatok elvégzése és a diagnosztikus endoszkópos beavatkozások / szeparált vizelet cytológiai vizsgálat, a tumorból vett kefe biopszia vagy fogóval, kaccsal végzett mintavétel / után indikáljuk.

A műtétek extrapleurális, extraperitoneális thoracoabdominális behatolásból, medián transperitoneális laparotomiából, vagy subcostális behatolásból történhetnek /ez utóbbi behatolást - ha a distális ureterszakasz is eltávolítandó - Pfannenstiel-metszéssel egészítjük ki. /

2.2.1. Radikális uretero-nephrectomia:

- **nagy pyelon és proximális ureter tumor, bármely T és G esetén /T1-T4;G1-3; N0-2, M0**
- bármely magas stádiumú és grádusú pyelon és proximális ureter tumor
- multiplex és/vagy gyorsan kiújuló pyelon és proximális ureter tumor

Az ureter egyben vagy két részletben, de teljes hosszában, hólyag gallérral távolítandó el. A hilusi, paraaorticus és paracavalis nyirokcsomó dissectio is a radikális műtét része.

Radikális uretero-nephrectomia és dialízis biztosítja a legjobb túlélést solitaer vesében kialakuló nagy, invazív, high grade, szervre lokalizált vesemedence daganat (T2N0M0) esetén (20).

2.2.2. Pyelon tumor excisio, partialis nephrectomia választható altervatív kezelés:

- nagy tumor szoliter vese pyelonjában
- kétoldali pyelon tumor

2.2.3. Segmentalis ureterectomia:

- nem invaziv, TaT1,G1,2 tumor bárhol az ureterben
- nagysága miatt endoszkópiára alkalmatlan felületes ureter tumor
- invasiv magas grádusú tumor, a vese megtartásának kényszerével

2.2.4. Subtotalis ureterectomia:

- multiplex alacsony stádiumú és grádusú tumorok az uréterben

Szervmegtartó műtéteknél az uréter helyreállítása, vagy pótlása: uréter anasztomózis, psoas-hólyag, Boari-lebeny, uretero-neocystostomia, béluréter.

2.3. Laparoscopos beavatkozások

A radikális uretero-nephrectomia elvégezhető laparoscopos vagy asszisztált laparoscopos beavatkozással. E műtét eredményei egyenértékűek a nyílt behatolás eredményeivel (20).

2.4. Nyirokrégió műtétek

A vese üregrendszeri és uréter tumoroknál a radikális uretero-nephrectomia magában foglalja a regionális lymhadenectomiát, mivel kevéssé nyújtja meg a műtétet és kis morbiditású, jóllehet terápiás hasznát prospektív randomizált tanulmányok még nem bizonyították. A vesemedence és felső illetve középső harmadi uretertumorok esetén a vesehilusban illetve paraaortikusan, vagy paracavalisan elhelyezkedő nyirokcsomók távolítandók el. Lényegesen nagyobb kockázattal kell számolni kiterjedt aorta atherosclerosis és fixált és nagy tumoros nyirokcsomó esetén, ezért ekkor a lymphadenectomia limitálandó vagy elhagyandó.

A nyirokcsomók tumoros érintettségét preaoperatíve igazolhatja a CT vagy MRI vezérléssel végzett vékonytű biopsia.

III/3. Sugárkezelés

A vesemedence és ureter tumorok elsődleges ellátása sebészi. Az adjuváns sugárterápia értékéről a vélemények nem egyértelműen kedvezőek (21).

Magas lokális kiújulással járó, előrehaladott stádiumú és grádusú/G3,G4/, már nyirokcsomó áttétet adó (pN+), tumoroknál postoperatív sugárkezelés indikálható.

Végezhetünk még besugárzást a vesére palliatív céllal inoperábilis esetben és metasztatikus tumoroknál az áttétekre.

3.1. A sugárkezelés technikája, dozírozás

A sugárterápiás célterület a pyelont, urétert és az uréter szájadék körüli hólyaggallért tartalmazza. A célterület kiterjeszthető a paraaortalis, paracavalis, vagy kismedencei nyirokcsomók felé. A postoperatív besugárzás dózisa 46-50 Gy, napi 1,8-2 Gy-es frakciókkal. A besugárzást döntött opponáló, irreguláris mezőkből végezzük. A besugárzás tervezésnek lehetőség szerint CT alapján kell történnie.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2. Radionuklid-kezelések

Vese-, vesemedence-, vagy uréter tumor disszeminált ossealis metasztázisai esetén a nuklidkezelés limitált, akkor alkalmazzuk, ha a csont-scanen a metasztatikus helyek felveszik az izotópot. A legelterjedtebb a Stroncium-89 használata, ami egy kalciumanalóg béta sugárzó izotóp, 1,43 MeV maximalis energiával és 50,5 nap felezési idővel. Intravénásan 1,11 - 1,48 mBq/kg dózisban a betegek 60-80%-ában csökkenti a csontfájdalmakat. A fájdalomcsillapító hatás 2-3 hét alatt fejlődik ki. A Sr-89 mellett kevesebb új metasztázis alakul ki, mint külső sugárkezeléssel. Alkalmazását csontvelő-depressziót okozó mellékhatása limitálja, mely leginkább a thrombocyta szám csökkenésben nyilvánul meg. Alkalmazása 2400/mm^3 fehérvérsejt szám és 60,000 / mm^3 thrombocyta szám felett biztonságos. A radionuclid kezelés alkalmazható a külső sugárkezeléssel kombinálva is, ilyenkor a toxicitás fokozott.

3.3. Egyéb besugárzási technikák

- Egyedüli besugárzás esetén a hyperfrakcionált sugárkezelés (naponta több, kisebb frakcióban adott kezelés) javítja a lokális kontrollt és a túlélést. 2a evidencia
- Palliatív teleterápia: vérzés-, fájdalomcsillapítás, a daganat megkisebbítése. Dózis 10x3 Gy, egyszerű mezőelrendezés (ap - pa mezők) (2b evidencia). A heti három ülésben adott rövid palliatív sugárterápiás kurzus terápiás effektusa is hasonlóan jó (2b evidencia).

4. Supportiv therapia

A vesedaganatok sebészi és kiegészítő kezelése során valamennyi terápiás stádiumban szükség lehet olyan kiegészítő terápiára, ami a beteg psychés és általános állapotát hivatott javítani, illetve az alkalmazott terápia mellékhatásait, tüneteit kezelni.

Ha a sebészi kezelés csak részlegesen, vagy nem jár eredménnyel, vagy a betegnek már a műtét előtt kimutatott, illetve a gondozási időszakban kialakult metasztázisa van, kiegészítő kezelést kell kapnia. A kiegészítő kezeléshez tartozik - a korábban leírt formák /adjuváns, palliatív stb./ mellett - a szupportív ellátás. A szupportív terápia fontos része a tumor okozta fájdalom csillapítása, illetve a terápia okozta mellékhatások megelőzése és kezelése. Általános elv, hogy a daganatos fájdalom esetén először az okot kell tisztázni, majd lehetőség szerint szanálni. Ha ez nem lehetséges, akkor a fájdalom-csillapítást lépcsőzetesen kell felépíteni. Törekedni kell az orális, vagy végbélen, bőrön keresztüli adagolásra.

A szupportív kezelés másik lényeges eleme a terápia okozta mellékhatások megelőzése és kezelése. /56/.

IV. Rehabilitáció

Az onkológiai megbetegedés miatt elsősorban a pszichés támogatás lényeges.

V. Gondozás

A gondozás célja a recidíva és a progresszió megfelelően korán való felismerése, így lehetővé téve az időben elvégzett beavatkozást.

1. Primér és szekunder prevenció feladatai

A dohányzás visszaszorítása és a munkavédelmi szabályok szigorú betartása szükséges a morbiditási adatok javításához.

A lakosság széleskörű egészségügyi felvilágosítása szükséges ahhoz, hogy a betegek a korai tünetekkel (fájdalmatlan vérvizelés) orvoshoz forduljanak. Ehhez igénybe kell venni minden lehetséges fórumot. Emellett az orvosképzésben, szakorvosképzésben és a továbbképzés során kiemelt témaként kell kezelni a haematuria konzekvens kivizsgálását.

2. Prognózis

A felső üregrendszeri daganatok 19%-a a felfedezéskor már metastatisalt(Akaza 1970). A vesemedence daganatok 5 éves túlélése kedvezőbb, mint az ureter daganatoké (Park 2004).

A prognózis alapvetően a tumorstage-től és a grade-től függ.

A radicalis nephroureterektomia utáni 5 éves túlélési rátát 90-95%-ban Ta-és T1-daganatoknál, 85%-ban T2- és T3-nál, és T4-daganatoknál 38%-ban adják meg. (MUFTI et al., 1989).

A vesemedence daganat szervmegtartó kezelése után magasabb recidíva rátával számolhatunk (33-55%), mint az ureterdaganat hasonló kezelésénél, a disztális uretertumoroknál ez csupán 6% körüli (BITTON et al., 1999).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. Ellenőrzés, betegkövetés

3.1. Fizikális vizsgálat, cystoscopia, vizelet üledék, vizelet cytologia (csak high grade esetén)
- első évben 3 havonta,
- 2.-3. évben félévente
- ezután évente

3.2. Ellenoldali üregrendszerről képalkotó vizsgálat: IVU vagy retrograd pyelographia
- évente

3.3. Ureteroscopia szervmegtartó beavatkozás után
- 3 évig fél évente
- ezután évente

3.4. Metasztázisok felfedezésére irányuló vizsgálatok szükségesek high grade, vagy invazív daganat kezelése után
3.4.1. Fizikális vizsgálat laboratóriumi vizsgálatok (vizelet általános és üledék, serum creatinin, alkalikus foszfatáz, májfunkció), mellkas RTG
- első évben 3 havonta,
- 2.-3. évben félévente
- 4.-5. évben évente

3.4.2. Hasi és kismedencei CT vagy MR
- 1.-2. évben félévente
- 3.-5. évben évente

3.4.3. Csontizotóp scan.
- emelkedett alkalikus foszfatáz, csontfájdalom esetén

4. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5. A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum-követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével,

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Sagalowsky, A.I., Jarrett,T.W. Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: Walsh,P.C. et al. /eds/:Campbell's Urology , 9th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2007. pp 1653-1685.
2. Messing ,E.M., Catalona, W. Urothelial tumors of the urinary tract In: Walsh,P.C. et al. /eds/:Campbell's Urology , 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1984. pp 2383-2410
3. Sobin DH and Witteking Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.
4. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR et al. The World Health Organisation/International Society od Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 1998;22:1435-48.
5. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al: Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer 1992;52:254.
6. Petkovic SD: Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. J Urol 1975;114:858.
7. Bodrogi, I. és mtsai: Vesedaganatok. In: Kásler M.(szerk.): Az onkológia irányelvei. B+V Kiadó, Budapest, 2001. pp 589-606.
8. Greenlee RT, Murray T, Bolden et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7.
9. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F et al. Diagnostic accuracy of urinary cytology and desoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during follow-up for bladder tumors. J Urol 1997;157:1660-1664.
10. Glas AS, Roos D, Deutekom M et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol 2003;169:1975-1982.
11. Planz B, JochimsE, Deix T et al. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol 2005;31:301-308.
12. Wiener HG, Vooijs GP, Hof-Grootenboer BV. Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. Acta Cytol 1993;37:163-169.
13. Koshikawa T, Leyh H, Schenck U. Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. Diagn Cytopathol 1989;5:117-121.
14. Mills IW, Laniado ME et Patel A. The role of endoscopy in the management of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. BJU International 2001;87:2,150-162
15. Blute M, Segura J, Patterson D, Benson RC, Zincke , H. Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. J. Urol 1998;141:1298.
16. Hendin BN, Streem SB, Levin HS. Et al.Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1999;161:783-785.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

17. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. J Urol 2002;168:978-980.
18. Gerber GS, Steinberg GD: Endoscopic treatment of renal pelvic and ureteral transitional cell carcinoma. Tech Urol 1999;5:77.
19. McCarron JP Jr, Mills C, Vaughin ED Jr. Tumors of therenal pelvis and ureter: Current concepts and management. Semin Urol 1983;1:75-81.
20. Shalhav AL et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: The Washington University experience. J Urol 2000; 163:1100.
21. Cozad, S. C. et al.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: patterns of failure. Urology 1995;46:796.
22. Renz-Polster, H. et al. Praktische Onkologie. Klinik Leitfade, Urologie 2.auf., Gustav Fischer Verlag Ulm199; 18:550.
23. Akaza H, Koiso K, Niijima T. Clinical evaluation of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter based on a new classification sistem. Cancer 1970;26:583.
24. Park S, Hong B, Kim CS et al.The impact of tumor localization on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 2004;171:621.
25. Mufti GR, Gove JR, Badenoch DF et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Br J Urol 1989; 63:135-140.
26. Bitton A, Thalmann G, Grünig O et al. Management of urothelial tumor of the distal ureter: Can organ sparing be advised. Eur Urol 1999; 35:121
27. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Fourth Series Fascicle 1, American Registry of Pathology Washington DC 2004

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.pathologyoutlines.com
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

Ia Az eredmények olyan jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatokból, vagy azok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy méta-analíziséből származnak, melyekben kicsi az esély a szisztematikus hibára (bias).

Ib Az eredmények/következtetések jól kivitelezett szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy metaanalízisből származnak, melyekben minimális az esélye a szisztematikus hibának

Ic Az eredmények metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy randomizált vizsgálatból származnak, melyekben nagy valószínűséggel szisztematikus hiba fordulhat elő.

IIa Az eredmények jó minőségű kohorsz és eset-kontroll vizsgálatokból, vagy azok rendszerezett irodalmi áttekintéséből származnak, melyekben kicsi az esélye a szisztematikus hibának, és a klinikai hatás valószínűsége nagy.

IIb Az eredmények legalább egy jól tervezett és kivitelezett eset-kontroll, vagy kohorsz vizsgálatból származnak, melyekben minimális az esélye a szisztematikus hibának, és a klinikai hatás valószínűsége közepes.

IIc Az eredmények olyan kohorsz és eset-kontroll vizsgálatból származnak, ahol a szisztematikus hiba előfordulásának nagy az esélye, és a klinikai hatás valószínűsége gyenge.

III. Az eredmények jól tervezett, nem kísérleti tanulmányból származnak, mint pl. esettanulmányok, esetsorozatok, összehasonlító vizsgálatok stb.

IV. Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségének a személyes véleményén alapulnak.

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését **felső húgyúti daganatok ellátásáról.**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a gége daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Fül-orr-gégészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

Az ellátás valamennyi formájának speciális szempontja a beteg szellemi állapota, illetőleg az akut események (légzési elégtelenség, vérzés) kezelésében jártas sebészeti háttér biztosítása.

1.4. Az gége rosszindulatú daganatainak jellemzői

A primer gégedaganatok 98%-át a carcinoma planocellulare (keratoides és non keratoides) szövettani típusú daganat képezi. A régióban előforduló daganatok kiindulásának szövettani típusait az 1.sz. Tábla (ld. alább) tartalmazza.

A gégének a beszédben és a nyelésben játszott szerepe miatt a gégerákok kezelése során mind a túlélés esélyeit mind a kezelés funkcionális következményeit szem előtt kell tartani. Külön említést érdemel ebből a szempontból, a korábban leggyakrabban alkalmazott kezelési mód, a totál laryngectomia, mely jelentős re-szocializációs problémát jelent a gyógyult beteg számára. Az elmúlt évtizedekben számos gége-megőrző eljárást dolgoztak ki (részleges sebészi gégerezekció, radioterápia, radio- és kemoterápia kombinációja), melyek megfelelő indikáció mellett alternatívát jelentenek a teljes gégeeltávolítással szemben. Az irányelv célja, hogy segítsen eligazodni a betegség előrehaladottságát, a beteg általános állapotát és személyiségét, valamint a tervezett kezeléssel járó mellékhatásokat figyelembe véve a különböző terápiás lehetőségek között.

1.4.1. A többi fej-nyak nyálkahártyákról kiinduló laphámrákhoz hasonlóan a betegek >90%-a évtizedek óta rendszeres dohányos és alkoholfogyasztó.

1.4.2. Családi halmozódás előfordul, de nem bizonyított, hogy ez genetikai eredetű-e, vagy csak a hasonló életvitel következménye

1.4.3. Incidencia Magyarországon 2005-ben: férfi: 1176, nő: 223 (Nemzeti Rákregiszter)
Mortalitás Magyarországon 2005-ben: férfi: 500, nő. 59 (Demográfiai Évkönyv)

1.4.4. Az élet 5-6. évtizedében alakul ki, ~ 80%-ban férfiakban

1.4.5. A leggyakoribb panaszok a daganat elhelyezkedésétől függően: rekedtség, fulladás-érzés, véres köpet, bizonytalan nyelési- és torokfájdalom, tapintható, fájdalmatlan nyaki terime megjelenése

1.4.6. A daganat a gége belső nyálkahártyájáról indul ki. A UICC TNM jelenleg érvényes, 6. kiadása (2002) a gégéhez sorolja epilarynxként a hypopharynx-szal határterületi, ún. marginális zónát is (epiglottis-szél, aryepiglotticus redő szabad széle és laryngealis felszíne, arytenoid terület). A gégedaganatok a többi fej-nyak laphámrákhoz hasonlóan leggyakrabban a regionlális nyaki nyirokcsomókba adnak áttétet, a subglotticusak a paratrachealis láncba. Távoli áttét leggyakrabban a tüdőben jelentkezik.

1.4.7. A többi fej-nyak daganathoz hasonlóan az évtizedek óta tartó alkoholos, dohányos életvitel miatt kísérő betegségek jelenlétére is számítani kell: Leggyakrabban krónikus tüdőbetegség (sokszor tbc az anamnézisben), gyomorfekély, érelmeszesedés, krónikus alkoholos májbetegség, oesophagus varicositás, véralvadási zavarok észlelhetők. Mivel valamennyi befolyásolhatja a kezelést és annak késői következményeit, a terápiás döntés előtt a kísérő betegségek feltárása és elemzése szükséges. (**Evidenciaszint: III.)**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai eljárások

2.1. Anamnézis

A rutin adatok rögzítésén kívül szükséges:
daganatos betegség előfordulása a családban,
alkoholfogyasztás,
dohányzás, izgatószerek fogyasztása,
munkahelyi, környezeti hatások.

2.2. Fizikális vizsgálat

megtekintés (nyaki asszimmetria),
tapintás (nyaki nyirokcsomók).

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:

rutin vérkép, vércsoport, részletes coagulogram és klinikai kémia

2.4. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

Gégerák stádium meghatározására a CT és az MR pontossága hasonló, 85-90%-os.

A digitális rétegképalkotók szerepe, hogy pontos tumor stádiumot határozzanak meg, kimutassák a gége porcos vázának destrukcióját, a környezetbe történő tumor terjedés mértékét, különös figyelemmel előrehaladott tumornál az operabilitás kritériumaira.

A nyaki nyirokcsomó státus felmérése a terápia meghatározásának egyik alapja. Van den Brekel és mts.-i (32) 180 nyaki blockdissectiot dolgoztak fel, meghatározták a különböző diagnosztikus módszerek szenzitivitását. Tapintással 67%-, UH-val 75%-, CT-vel 83%-, hagyományos MR-el 82%-ban mutatták ki az áttétes nyirokcsomókat, az UH vezérelt biopszia szenzitivitását 90%-osnak találták. Az MR pontossága a felbontás növelésével és MR-lymphographia alkalmazásával tovább javítható (30). A PET érzékenységét 67-90%-, fajlagosságát 82-100%-, pontosságát 75-93%-osnak közölték (20).

Bár a mellkasi viszonyok megítélésére a hagyományos röntgenvizsgálat az alapvizsgálat, de mellkasi metasztázis klinikai gyanújakor elsődlegesen CT vizsgálat javasolt.

Nyelési röntgen vizsgálat a ritka második nyelőcsőtumor kimutatására.

Előrehaladott stádiumú daganatnál a PET/CT -a staging vizsgálatok része, a távoli metasztázisokat keressük vele. A PET/CT hasznos lehet még a terápiás válasz kiértékelésére, recidíva vizsgálatára, restagingre.

2.5. Fül-orr-gégészeti vizsgálat

indirekt gégetükrözés.
direkt gégevizsgálat (fiberoszkópia)

2.6. Aspiratiós citológia

Tapintható nyaki nyirokcsomókból (negatív citológiai lelet pozitív tapintási leletek mellett nem értékelhető).

2.7. Szövettani vizsgálat

Műtét előtti szövettani vizsgálat. Minden esetben kötelező a tumorból indirekt vagy direkt gégevizsgálat során végzett próbakimetszés. Az excisio helyét pontosan le kell írni, ill. dokumentálni.
Műtét alatti szövettani vizsgálat. A metszésvonal ép széle és a nyaki nyirokcsomók tumoros infiltráltságának kizárására vagy igazolására.
Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása a WHO osztályozás alapján (ld. 1. sz. Tábla)

1. sz. tábla:

A SZÁJÜREG, GARAT, GÉGE és TRACHEA ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK SZÖVETTANI TÍPUSAI (WHO 2005.)

Malignus epithelialis tumorok
Laphámrák
Verrucosus carcinoma
Basaloid laphámrák
Papillaris laphámrák
Orsósejtes laphámrák
Acantholyticus laphámrák
Adenosquamosus carcinoma

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Lymphoepithelialis carcinoma
Giant cell carcinoma
Malignus nyálmirigy tipusú tumorok

Neuroendocrin tumorok
Tipusos carcinoid (jól differenciált, Grade I neuroendocrin cc)
Atipusos carcinoid (mérsékelten differenciált, Grade II neuroendocrin cc)
Kissejtes carcinoma, neuroendokrin típus (rosszul differenciált, Grade III neuroendocrin cc)
Kombinált kissejtes carcinoma, neuroendokrin tipus

Lágyrész tumorok
Haematolymphoid tumorok
Porc-és csonttumorok
Mucosalis melanoma malignum
Áttéti tumorok

A régióban leggyakrabban előforduló malignus daganat a laphámrák.
A daganatokat a differenciáltságuk alapján hagyományosan három csoportba sorolják: jól differenciált (Grade I), közepesen differenciált (Grade II), és rosszul differenciált (Grade III). Az osztályozás alapját a mag polymorphia, osztódási aktivitás, keratinizáció képezi. A daganatok többsége közepesen differenciált, s a szöveti grade csak korlátozott prognosztikai értékkel bír az invázios mintához viszonyítva. A daganat terjedése az invazív fronton vagy expanzív vagy infiltratív illetve keveredve is előfordul. Az expanzív (coheziv) növekedést mutató daganatok jobb prognózisúak, mint az infiltratív (nem cohezív) jellegűek.

További hisztopatológiai prediktiv faktorok:
- rezekciós szélek (5 mm: szabad, 1-5 mm között: közeli, kisebb, mint 1mm: érintett)
- proliferációs aktivitás
- lymphovasculáris és perineurális terjedés
- nyirokcsomó metasztázisok extracapsuláris terjedése

SENTINEL NYIROKCSOMÓ VIZSGÁLATA
Műtét közben sentinel nyirokcsomó vizsgálata:
Kezdetben a fagyasztásos szövettani vizsgálatot helyezték előtérbe.
Jelenleg az imprint cytológiai vizsgálat az ajánlott módszer a nyirokcsomók vizsgálatára.
Sentinel nyirokcsomó szövettani feldolgozása:
2,5 mm vastag szeletek a hosszanti tengely mentén sorozatmetszet 150 um-es intervallumokban 1HE, 1IH
negatív CK reakció, negatív nyirokcsomó
pozitív CK reakció, HE metszetben megkeresni az atípusos, tumorsejtnek megfelelő sejteket.
ha a HE metszetben is azonosítani lehet, akkor fogadható el.
Pozitív nyirokcsomó esetén (bármilyen típusú metasztázis) kötelező a nyaki blokkdisszekció.
A sentinel nyirokcsomó vizsgálata jelenleg experimentális eljárás, prospektiv klinikai vizsgálatok részét képezi.

NYIROKCSOMÓ STÁTUSZ MEGÍTÉLÉSE:
- metasztázis jelenléte
- metasztatikus nyirokcsomós régió megadása
- adott regióban vizsgált nyirokcsomókból mennyi a metasztatikus tokinfiltráció, tokáttörés jelenléte

2.8. EKG, szívultrahang

2.9. Kiegészítő (staging) vizsgálatok
Mellkas: szummációs kétirányú röntgenfelvétel, amennyiben eldöntendő vagy kiegészítendő információ szükséges a mellkasi folyamatról, mellkasi CT vizsgálat szükséges.
Hasi szervek, máj: UH, CT és/vagy MR

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Csont: csont metasztázis klinikai gyanújakor csont szcintigráfia, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről MR/CT végzendő.
Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

2. sz. Tábla
A TNM-klasszifikáció csak a carcinomákra érvényes. Szövettani diagnózis kötelező.
TNM klinikai klasszifikáció
Supraglottis
T1 A tumor a supraglottis egyetlen régiójára korlátozódik, a hangszalag mozgásképessége normális.
T2 A tumor a supraglottis, vagy a glottis több mint egy alrégióját infiltrálja, a hangszalag mozgásképessége normális.

Glottis
T1 A tumor a hangszalagra (hangszalagokra) korlátozódik (érintheti az elülső vagy hátulsó comissurát is), a hangszalag mozgékonysága normális.
T1A A tumor az egyik hangszalagra korlátozódik.
T1B A tumor mindkét hangszalagra ráterjed.
T2 A tumor ráterjed a supraglottis és/vagy a subglottisra, és/vagy beszűkült hangszalagmozgást okozó a tumor.
T3 A tumor a larynxra koncentrálódik, hangszalagfixáltsággal.
T4 A tumor áttöri a pajzsporcot és/vagy kiterjed a larynxon kívüli egyéb szövetekre, vagy a nyak lágyrészeire

Subglottis
T1 A tumor a subglottisra korlátozódik.
T2 A tumor befogja a hangszalagot (hangszalagokat), normális vagy beszűkült hangszalag-mozgékonyság kíséretében
T3 A tumor a larynxra koncentrálódik, hangszalagfixáltsággal.
T4 A tumor infiltrálja a gyűrű- vagy a pajzsporcot, és/vagy ráterjed a larynxon kívüli egyéb szövetekre (pl. oropharynxra vagy a nyak lágyrészeire)

N/pN	**regionális nyirokcsomók**
NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható.
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
N1	Áttét szoliter ipsilateralis nyirokcsomóban, 3 cm-es vagy annál kisebb maximális átmérővel.
N2	Szoliter, 3 cm-nél nagyobb, de 6 cm-nél nem nagyobb ipsilateralis nyirokcsomóáttét: vagy többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, melyek közül egyik sem nagyobb, mint 6 cm: vagy kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2a	Szoliter, ipsilateralis nyirokcsomóáttét, átmérője több, mint 3 cm és kevesebb, mint 6 cm.
N2b	Többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2c	Kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyikük átmérője sem haladja meg a 6 cm-t.
N3	Nyirokcsomóáttét 6 cm-t meghaladó átmérővel.

Megjegyzés. A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomók ipsilateralisnak tekintendők.

M - Távoli áttétek
MX Távoli áttét nem igazolható.
M0 Távoli áttét nincs.
M1 Távoli áttét(ek).

pTNM patológiai klasszifikáció
ApT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak.

pN0 A szelektív nyaki blokk-dissectio útján nyert szövetmintából lehetőség szerint 6 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni.
A radikális vagy módosított nyaki blokk-dissectio anyagából legalább 10 nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. Amennyiben a vizsgált nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, de a megkívánt nyirokcsomószám nem áll rendelkezésre, a besorolás pN0. Amennyiben a méret a pN-klasszifikáció egyik kritériuma, úgy a méret az áttétre, nem a teljes nyirokcsomóra értendő.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stádium IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stádium IV B	bármely T	N3	M0
	T4b	bármely N	M0
Stádium IV C	bármely T	bármely N1	M1

2.10. Diagnosztikai algoritmus

2.10.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során
Anamnézis és fizikális vizsgálat
Indirekt és endoszkópos (helyi érzéstelenítésben vagy altatásban) gégevizsgálat
Szövetminta vétel
A fogak állapotának felmérése, a fogbetegség gyógyítása
Nyelés-, hang- és beszédkészség rögzítése
Képalkotó vizsgálat a gégéről és a nyakról
Mellkas röntgen vagy CT vizsgálat
Laborvizsgálatok
Altatás előtti vizsgálatok, konzílium

2.10.2. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során
Fizikális vizsgálat és indirekt (esetleg direkt) tükrözés az első 6 hónapban havonta, 2 évig 3 havonta, 5 évig 6 havonta, utána évente.
Mellkas-röntgenvizsgálat 3 évig 6 havonta.
Csontscintigráfia, CT, MRI, PET/CT, aspirációs citológia (szükség szerint).

III. Gyógykezelés

A betegek kezelésekor a sebészi kezelés, a kombinált kemoterápia, a biológiai terápia, a radiotherápia és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóbajön.

3.1. Sebészi kezelés:

3.1.1. Műtéti indikáció:
Általános feltétele a pontos topikus diagnózis, a gégerák terjedési törvényszerűségeinek ismerete, a fagyasztott metszet készítésének lehetősége (ép szél meghatározására) és kellő gyakorlattal rendelkező gégesebészeti osztály.
Primer kezelésként műtét valamennyi eltávolítható gégetumor esetén szóba jön ld. algoritmusok A T1, T2 korai tumorok ablasztikus műtétje egyenlő esélyű a primer sugárterápiával. Operábilis, előrehaladott T3 tumorok és válogatott T4A tumorok esetén előnyben részesül a kemoradioterápia, ha a beteg általános- és tüdőállapota ezt megengedi. Mivel a legtöbb esetben nem műtéti kezeléssel helyettesíthető műtétről van szó, részletes egyeztetés és mindkét kezelés előnyeinek és hátrányainak ismertetése szükséges a beteggel. (**Evidenciaszint II.**)
Műtét indikált nem sebészi primer kezelést követően reziduális tumor és tumormentes időszakot kiövető recidív tumor eltávolítására is, ha a tumor rezekábilis.

3.1.2. Műtéti előkészítés:
Általános altatásos műtéti kivizsgálás, különös tekintettel a tüdő, és a máj ismert kísérő betegségeinek kivizsgálásával, altató orvosi konzílium

3.1.3. Műtéti érzéstelenítés:
A gége műtétei intubációs narkózisban történnek. Kivétel ez alól akkor van, ha gégetumor miatt a beteg nem intubálható. Ilyen esetekben, lehetőleg aneszteziológus által felügyelt helyi érzéstelenítésben tracheotomia végzendő, majd azon át intubált narkózisban folytatódik a műtét.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.4. Műtét:
Funkciómegőrző műtétek:
endolaryngealis (laser): chordectomia
supraglotticus horizontál rezekció
garatrezekció

külső feltárásból: frontolateralis chordectomia
hemilaryngectomia
supraglotticus horizontál rezekció
supracricoid laryngectomia crico-hyo-(epiglotto)pexiával
near totál laryngectomia
supracricoid parciális laryngo-pharyngectomia
parciális pharyngectomia, szükség szerint lebenyrekonsrukcióval

Radikális műtétek:
totál laryngectomia
kiterjesztett totál laryngectomia garat- ill. trachea ill. nyelvgyökrezekcióval, sz.e. lebenyrekonstrukcióval (myocutan v. szabadlebeny)

3.1.5. Posztoperatív teendők:
Gégeműtét és nyaki blokkdisszekció után a beteg egy-két napig intenzív osztályos ápolásra szorul

3.1.6. Posztoperatív ápolási teendők:
átmenetileg tápszonda-táplálás
végleges vagy ideiglenes kanülviselő a beteg, a kanül ellenőrzése, szükség szerint cseréje, a mindenkori megfelelő szabad légzés biztosítása

3.2. Gyógyszeres gezelés
Előrehaladott tumorok esetén a radiokemoterápia a standard kezelés, (Evidenciaszint: I) (ld.: Radioterápiás fejezet)

3.2.1. Indukciós kemoterápia

A ciszplatin, 5-fluorouracil indukcios kemoterápia metaanalízis alapján szignifikánsan hatékonyabb, mint a korábban alkalmazott egyéb kemoterápiák.

A docetaxellel kibővített ciszplatin, 5-fluorouracil (TPF) indukciós kemoterápia szignifikánsan növeli a betegek túlélését 2 randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján. A mortalitást 30%-kal csökkenti. A klinikai vizsgálatokban az indukciós kemoterápiát radiokemoterápia követi. (**Evidenciaszint: II.**)

Az indukciós kemoterápiás ciklusok számát illetően nincs egyelőre standard. 2, 3, 4 ciklust tartalmaz a legtöbb klinikai vizsgálat. 2 vagy 3 ciklus esetén azok végén, 4 ciklus esetén a 2. és 4. ciklus végén szükséges képalkotó kontroll a terápiás válasz megítélésére.

Indukciós kemoterápiát a 2. ciklus után csak akkor szabad tovább folytatni, ha legalább parciális remisszió (WHO vagy RECIST kritériumok) jött létre az első két kezelés hatására.

Az indukciós kemoterápiát radio- vagy radiokemoterápia követi irrezekábilis tumorok esetén, és minden olyan rezekábilis tumor esetén, ahol a terápiás válasz legalább parciális remisszió volt.

Indukciós kemoterápiát követően rezekábilis tumorok műtéti eltávolítását csak akkor szabad indikálni, ha a terápiás válasz nem érte el a parciális remisszió szintjét, vagy a tumor progrediált.

Kemoterápiás protokollok:

1. Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve
2. Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve

Hivatkozások: (18, 19, 25, 26, 27, 28, 33).

3.2.2. Metasztatikus illetve recidiváló betegség gyógyszeres kezelése

A metasztatikus illetve távoli áttétes betegek kezelésekor cél a progressziómentes, és a teljes túlélés meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A betegek kezelésekor a radiotherápia, a kombinált kemoterápia, a biológiai terápia és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóba jön. (**Evidenciaszint II**.)

A kemoterápia monoterápiaként és kombinációs formákban egyaránt alkalmazható. A válaszadási arány monoterápia esetén 15-35%, kombinált kezelésnél 30-40%.

Kombinált vagy monoterápiaként alkalmazott kemoterápia során minden 2. ciklus után képalkotó vizsgálat szükséges a progresszió kizárására. Progresszió esetén a terápia megszűntetése, lehetőség szerint más terápia választása, vagy optimális tüneti kezelés szükséges.

Kemoradioterápiát követően az utolsó kezelés után 10-12 héttel végzendő képakotó kontroll a további terápia meghatározása céljából.

Methotrexat 40-60 mg/m^2 hetente egyszer

Docetaxel 40 mg/m^2 hetente

Docetaxel 100 mg/m^2 3 hetente.

Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve.
Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve

Carboplatin 300 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 naponta 1.-4. napon

Paclitaxel 175 mg/m^2 1. nap, ifosfamid 1000 mg/m^2 1.-3. napon, carboplatin AUC 6, 1.napon

Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 75 mg/m^2 1 napon 3 hetente ismételve.

Cetuximab telítő dózis 400 mg/m^2, ezt követően hetente 250 mg/2

Hivatkozások: (2, 6, 8, 11, 15, 16, 17, 22, 29, 31)

3.3. Sugárterápia:

Elvileg bármely gégetumor alkalmas primer radioterápiára, egyelőre nem ismert olyan diagnosztikus módszer, amely biztonsággal jelezné a tumor sugárérzékenységét. Nagyobb valószínűséggel számíthatunk sikerre, ha kisebb, exophyt a tumor, nem érint porcot, nincs nagy nyaki metasztázis és nő betegről van szó. A gégemegtartó kezelések sugárkezelésen alapulnak, ez T1, T2 tumorok esetén általában monoterápia.

Dózis: ≥ 70 Gy (2 Gy/day) a primer tumorra, és a tapintható áttétekre, 50 Gy a kevésbé valószínűen érintett nyaki régiókra

Irrezekábilis tumorok esetén csak akkor történik radioterápia kemoterápia nélkül, ha a kemoterápia feltételei nem állnak fenn a beteg általános állapota miatt.

Postoperatív sugárkezelés indokolt III-IV stádiumú gégerákok műtétje után, ha a szövettani lelet alapján nem áll fenn rizikófaktor (**Evidendiaszint: I.**)

Dózis: ≥ 60 Gy (2 Gy/day) az eltávolított tumor helyére, és a fokozott rizikójú nyaki áttét területére, 50 Gy a kevésbé valószínűen érintett nyaki régiókra

3.4. Radiokemoterápia

Radioterápiával szimultán végzett kemoterápia és/vagy biológiai terápia

A laryngectomiát igénylő előrehaladott tumorok esetén ez a standard kezelés, ha szervmegtartás a cél.

Irrezekábilis tumorok esetén is ez az elfogadott standard, de **I. szintű evidencia támogatja ezekben az esetekben az indukciós kemoterápia alkalmazhatóságát is a radiokemoterápia előtt.** Ez esetben a docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil kombinációt kell alkalmazni l.d. kemoterápiás fejezet.

A radiokemoterápia szignifikánsan csökkenti a lokális recidívák gyakoriságát, növeli a betegek teljes túlélését. A radiokemoterápiát nem csak műtét után adjuváns kezelésként, hanem indukciós kemoterápiát követően, illetve palliatív ellátásként is lehet alkalmazni. (**Evidenciaszint: I.**)

A posztoperatív radiokemoterápia több (4) nagy, randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján hatékonyabb, mint a műtét utáni sugárterápia önmagában. A recidíva kialakulása szempontjából nagy rizikót jelentenek: szövettanilag igazolt

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

reziduális betegség, pozitív sebészi szél, egynél több metasztatikus nyirokcsomó érintettség, extracapsuláris tumorterjedés, lymphaticus, perineurális vagy vasculáris invázió.

Radiokemoterápiás protokollok:

Ciszplatin (DDP) 100 mg/m^2, 1., 22., 43. napon. (Veseműködés beszűkülése esetén Carboplatin.)

1.-4. napon Carboplatin 70 mg/m^2 és folyamatos 5-Fluorouracil 600 mg/m^2/nap, 3 hetente ismételve a sugárterápia alatt.

Fázis III randomizált klinikai vizsgálatban a cetuximab és radioterápia együttes alkalmazása lokálisan előrehaladott fej-nyakdaganatos betegekben szignifikánsan javította a lokoregionalis kontrollt és a betegek teljes túlélését is.

Az alkalmazható protokoll: a sugárterápiát megelőző héten telítő dózisú 400 mg/m^2 cetuximab, majd hetente 250 mg/m^2 cetuximab.

Hivatkozások: (3, 4, 5, 7, 9, 34)

3.5. Ellátási algoritmus a TNM stádium szerint:

Súlyos dysplasia/in situ cc:

endolaryngealis nyálkahártya-eltávolítás, vagy sugárkezelés, vagy a beteg besorolása klinikai vizsgálatba

T1, T2 ha laryngectomiát nem igényel:

Radioterápia > 66 Gy a primer tumorra, vagy endolaryngealis gégerezekció, vagy külső feltárásból gégerezekció

Ha a nyaki nyirokcsomóstátus: N0: megfigyelés

N1: nyaki blokkdisszekció és/vagy sugárkezelés

követés: 1. év: 1-3 hónap
2. év: 2-4 hónap
3-5 év: 4-6 hónap
> 5 év: 6-12 hónap
mellkas rtg félévente

TSH meghatározás évente: ha történt sugárkezelés vagy műtét során pajzsmirigy-rezekció

nyelés-, beszéd-státus rögzítés: a kezelés előtt minden esetben, vagy panasz esetén

Rezekábilis T3, és T4,

Ha műtétként laryngectomia jön szóba: kemoradioterápia nagy dózisú cisplatinnal (ld. a kemoterápiás fejezetet) - ez az elsősorban ajánlott eljárás, vagy laryngectomia

A primer tumor műtétjével párhuzamosan a nyaki nyirokcsomóstátustól függetlenül általában egy vagy kétoldali radikális vagy szelektív blokkdisszekció, glotticus tumorok negatív nyaki státusa esetén megfigyelés.

Posztoperatív adjuváns kezelés:

Ha van rizikófaktor a szövettani lelet alapján: kemoradioterápia nagy dózisú cisplatinnal

Ha nincs rizikófaktor a szövettani lelet alapján: radio- vagy kemoradioterápia

Ha kemoradioterápia a primer tumor ellátása, és a nyakon nincs reziduum: megfigyelés

Ha kemoradioterápia a primer tumor ellátása és a nyakon van reziduum: egy vagy kétoldali radikális vagy szelektív blokkdisszekció

Ha kemoradioterápia a primer tumor ellátása és primeren van reziduum: salvage laryngectomia blokkdisszekcióval

Irrezekábilis T4 vagy N 2-3:

kemoradioterápia nagy dózisú cisplatinnal (ld. a kemoterápiás fejezetet)
vagy
indukciós kemoterápia docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil 2-4 ciklusban, majd kemoradioterápia nagy dózisú cisplatinnal (ld. a kemoterápiás fejezetet)
Ha a kemoradioterápia után van reziduum, és az operábilis, salvage műtét.

IV. Rehabilitáció

Amennyiben szervmegtartó műtét vagy nem műtéti kezelés történik, a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a biztonságos nyelés megtanulása, az aspiráció kivédése lehetőleg foniáter-nyelésterapeuta irányításával.
Amennyiben laryngectomia történt, funkcionális vagy eszközös hangrehabilitáció szükséges, szintén foniáter-nyelés-terapeuta irányításával.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.1. Speciális teendők:
Műtétet vagy nem műtéti kezelést követően a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a kiesett vagy sérült funkciók helyreállító sebészi kezelése és/vagy helyettesítése megfelelő szakemberek segítségével.

4.2. Fizikai aktivitás:
A gégeműtéten és nyaki blokkdisszekción átesett betegnek általában komoly mozgáskorlátozottsága nincs. Nyaki blokkdisszekciót követően kialakult nyak- és vállmozgáskor kialakuló fájdalom, váll-gyengeség gyógytornát igényel.

4.3. Diéta:
A nyelés rehabilitáció része a megfelelő összetételű és konzisztenciájú táplálék meghatározása

4.4. Betegoktatás
Valamennyi fenti funkcióval kapcsolatosan szükséges.

V. Gondozás

A legtöbb gégedaganatos beteg korábbi életvitelére jellemző nikotin- és alkoholfogyasztásról való leszoktatás elősegítése, tartóssá tétele.
A beteg re-szocializációjának figyelemmel kísérése, szükség esetén célzott segítése

Az ellátás megfelelősségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum-követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al.: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21(1): 92-98
2. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, Gascon P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A.
3. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5568-77.
4. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931.
5. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck. 2005 Oct;27(10):843-50.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.
8. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al Eastern Cooperative Oncology GroupJ Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8646-54.Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.
9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.
10. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44.
11. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, Groult V, Bordessoule S, Janot F, De Forni M, Armand JP. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 1999 Oct; 81(3):457-62. Review.
12. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):69-76.
13. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group : Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1685-1690
14. Forastiere AA, Metch B,Schuller DE,Ensley JF, et al.J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
15. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2091-2098
16. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51.
17. Garden AS, Harris J, Vokes EE et al: Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: A randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 2004; 22: 2856-2864

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

18. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2002 Mar 15; 20(6):1593-9
19. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, Madroszyk A, Ronchin P, Schneider M, Bleuze JP, Blay JY, Pivot X. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004 Sep;40(14):2071-6.
20. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, Hong WK, Kies MS. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5578-87. Epub 2005 Jul 11.
21. Hitt R. Induction chemotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol. 2006 Sep;17 Suppl 10:x42-4.
22. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Marti JL, Lobo F, Pastor P, Valenti V, Belon J, Sanchez MA, Chaib C, Pallares C, Anton A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortes-Funes H. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):1015.
23. Kálvin Beáta, Fekésházi Attila, Lengyel Zsolt és mtsi, Költség-hatékony onkológiai PET-vizsgálatok, Magyar Onkológia, 2002, 46/3, 203-223
24. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinsky B et al: Larynx preservation in piriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-899
25. Leon X, Hitt R,Constenla M, et alA retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep;17(6):418-24
26. Monnerat C, Faive S, Temam S, Bourhis J, Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. Ann Oncol 2002 ; 13: 995-1006.
27. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forasiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 3693-3704
28. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head andNeckCancer.Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
29. Posner MR, Lefebvre JL.Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. . Br J Cancer. 2003 Jan 13;88(1):11-7
30. Posner MR et al. Tax 324: a phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Special scientific session: Docetaxel added to induction therapy in head and neck cancer. ASCO 2006.
31. Remenar, C. van Herpen, J. Germa Lluch, S. Stewart, T Gorlia, M. Degardin, J Bernier, Desaunois I and J.B. Vermorken et al A phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin plus 5-FU (TPF) versus neoadjuvant cisplatin plus 5-FU in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head & neck. Final analysis of EORTC trial 24971. J Clin Oncol ASCO 2006, Abstract 5516
32. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E,Van Laer C, Awada A,Van denWeyngaert D, Nguyen H,Le Bouder C, Castelijns JA,Kaanders J,De Mulder P,Vermorken JB
33. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study.. Ann Oncol. 2004 Apr;15(4):638-45.
34. Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, Ginsberg L, Papadimitrakopoulou VM, Clayman G, Lee JJ, Ang KK, Lippman SM, Hong WK. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001 Apr 1;91(7):1316-23.
35. Sigal R, Vogl T, Casselman J et al: Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR) - results of a phase-III multicenter clinical trial. Eur. Radiol 12:1104-1113, 2002.
36. Trigo, Hitt R , Koralewski P et al. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study . J Clin Oncol, ASCO 2004:22:Abstract 5502.
37. van den Brekel MWM: Assessment of lymph node metastases in the neck. Akademisch Proefschrift, Utrecht, 1992.
38. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Schollen K, Bernier J for the EORTC Head and Neck Candcer Group: :A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant Docetaxel (Taxotere®) plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil versus neoadjuvant Cisplatin plus 5-Fluorouracil in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2004: 22 Abstract 5508
39. Winguist E, Oliver T et al: Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head and Neck 29:38-46, 2007.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a gyomor daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Gasztroenterológiai, Nucleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti
Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb ténykedés összessége tekintetében.

1.1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további betegutakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

1.2. Definíciók

A gyomor epitheliális eredetű rosszindulatú daganata.

A gyomorrák az egyetlen szervi localizáció Magyarországon amelynek a mortalitása az utóbbi években csökkent. 1992-ben 2824, 2005-ben 1722 beteg halt meg gyomorrákban.

1.2.1. Kiváltó tényezők

Számos környezeti és genetikai faktort kapcsolatba hoznak a gyomorrák kialakulásával.

Gyomorrákra hajlamosító diétás faktorok a füstölt ételek, a túlzott sófogyasztás, nitrózó vegyületek bevitele. Védő diétás faktorok a gyökfogók C-vitamin, béta-carotin, egyes zöldségfélék. A H. pylori infectio szerepét a WHO carcinogén tényezőnek ismerte el. A felső harmadi, különösen cardia táji daganatok esetében a reflux, elsősorban kevert, illetve epés reflux szerepe felmerül, de az összefüggés nem olyan szoros, mint a Barrett adenocarcinomáknál.

1.2.2. A gyomorrák epidemiológiája

	Magas incidenciájú területek	Alacsony incidenciájú területek
	Japán, Chile	Észak-Amerika, Európa
incidencia	70-80/100000	10-30/100000
mortalitás	33-35/100000	5-20/100000
etiológia	Gyakoribb a Helicobacter pylori okozta chronicus athrophias gastritis és a hajlamosító diétás faktorok	Gyakoribb a reflux betegség
differenciáltság	Gyakoribb a disztális lokalizációjú, hosszabb anamnézissel fejlődő, jól differenciált szövettani típusú "epidémiás" forma	Jellemző a rövid anamnézisű, gyorsan előrehaladó, rosszul differenciált szövettani típusú "endémiás" forma
lokalizáció	Disztális túlsúly	A cardia felé tolódik el, az USA-ban az esetek 50%-a proximalis harmadban van
Kor	60 év felett	
Nem	Férfiakban gyakoribb	

1.2.3. Panaszok, tünetek, általános jellemzők

Leggyakrabban a gyomorrák előrehaladott stádiumig tünetmentes, ez az oka a késői felismerésnek, az orvoshoz kerülő betegek között az előrehaladott esetek magas arányának. A panaszok nem jellegzetesek, epigastrialis dyscomfort, étvágytalanság, ételundor, húsundor, dyspepsia, korai teltségérzet. Jellemző a fogyás, vérezgető kifekélyesedett daganat esetén a vashiányos anaemia, distalis harmadi tumor esetén étkezés utáni hányás, proximálisnál dysphagia.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A betegség leírása

1.3.1. Genetikai háttér
A gyomorrák keletkezésében örökletes tényezők szerepét engedte feltételezni az a tény, hogy megfigyelték bizonyos vércsoportok esetén gyakoribb, másoknál ritkább előfordulását (.A. vércsoportúaknál gyakoribb, .0. vércsoport esetén ritkább). A közelmúltban Ausztrália maori őslakosaiban leírták a familiáris halmozódás hátterében felfedezett, első ismert, gyomorrákot okozó mutációt, a E-cadherin/CDH1 gén mutációját. Európában is megfigyelhető a gyomorrák familiáris előfordulása, ilyenkor fiatal emberekben, elsősorban diffúz típusú gyomorrákkal találkozunk. Az öröklődő és ugyanúgy a sporadikus gyomorrák esetén is az endogén és exogén faktorok több lépcsőben, szomatikus mutációk sorozatán keresztül vezetnek carcinoma kialakulásához, mialatt a gyomornyálkahártya az intestinalis metaplasia - dysplasia - carcinoma fejlődésen megy keresztül. Genetikai prediszpozíció esetén ez a folyamat gyorsabb. Premalignus állapotok a chronicus athrophiás gastritis intestinális metaplasiával, a gyomor hyperplastikus polypja, Menetrier-gastritis, ulcus ventriculi(?) anaemia perniciosa és több mint 15 éve történt gyomor-reszekció az anamnézisben, ezek fennállása esetén a carcinoma kialakulásának rizikója fokozott.

1.3.2. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon
A gyomorrák incidenciáját tekintve férfiaknál a második, nőknél a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganat, a világ rákos halálozásában mindkét nemben a második helyen szerepel.
Előfordulási gyakorisága a II. világháború óta egyenletesen csökken. Ma Magyarországon évente kb. 1700-2000 halálért felelős (mortalitás férfiaknál 30,4/100000, nőknél 20,7/100000). Epidemiológiája jellegzetesen különböző az alacsony és a magas incidenciájú területeken (1. táblázat).

1.3.3. Jellemző életkor
A gyomorrák leggyakrabban 55-75 éves korosztályban jelentkezik, Magyarországon férfiakban átlag 62, nőkben 67 éves korban észleltük. Familiáris előfordulás esetén fiatalabbakban látjuk.
A fiatalabbakban jelentkező formák gyakran agresszívabbak.

1.3.4. Jellemző nem
Férfiakban gyakoribb, ez hangsúlyozottan jellemző a felső harmadban kialakuló gyomorrákra.
Magyarországon az elmúlt 10 évben a férfi:nő arány 2:1 volt.

II. Diagnózis

2.1. Anamnézis
Néha specifikus tünetekkel jelentkezik, mint cardiaszűkület esetén dysphagia, pylorusszűkület esetén profúz hányás, kifekélyesedő daganatnál felső gastrointestinális vérzés, vashiányos anaemia. A korai esetek azonban aspecifikus tünetekkel járnak, ezért diagnózisuk nehéz.
Enyhe epigastrialis discomfort, mérsékelt emésztési zavarok lehetnek tünetei.

2.2. Fizikális vizsgálatok
Fizikális vizsgálat legtöbbször negatív, megfelelő alkatú betegek egy részében az epigastriumban rezisztencia tapintható. Késői tünetek a tapintható supraclavicularis nyirokcsomó (Virchow-csomó), a rectalis vizsgálattal észlelhető peritonealis metastasis (Blumer-féle polctünet) és az ascites.

2.3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok
A gyomorrák diagnózisa a felmerült gyanú alapján elvégzett gyomorröntgen vagy gyakrabban endoscopia során kerül felállításra és endoscopos biopsziával igazolható. A továbbiakban a preoperatív kivizsgálás során határozzuk meg a betegség TNM stádiumát. Az endoscopia leírja a daganat lokalizációját, Borrmann típusát, a biopszia a Laurén típust, a klasszikus hisztológiát . Gyomorröntgen készül minden esetben a cardia involváltságának megítélésére, illetve a falmozgás-zavarból következtethetünk az esetleges kiterjedtebb submucosalis folyamatra. Hasi ultrahang vizsgálat májmetasztázisok, retroperitoneális nyirokcsomók megítélésére alkalmas, szabad folyadék carcinosisra utalhat.
Mellkasröntgen kizárhatja a tüdőmetasztázist. A precízebb staging elérésére alkalmazott további vizsgálatok nem mindenhol érhetők el. Endoscopos ultrahang vizsgálat a legprecízebb non-invaziv módszer a T stádium és az N1, esetleg N2 nyirokcsomók megítélésére. CT/MRI-vel az áttétek léte jól vizsgálható. Információt kapunk az N stádiumról és a lokális terjedésről is (T4 vagy kisebb), de meglehetősen alacsony biztonsággal (pontossága a T stádium meghatározásában CT

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

esetén 20-40%, míg endosonographiával 80-90%, az N stádium meghatározásában CT 20-60%, endosonographia 60-80%). A diagnosztikus laparoscopia adja a legprecízebb staging lehetőségét. Az egyetlen módja a peritonealis carcinosis biztos kizárásának, kis májáttétek detektálásának, különösen intraoperativ laparoscopos ultrahanggal kiegészítve. Peritoneális lavage citológiai vizsgálata a szubklinikai carcinosist is kimutatja.

Metasztázisok kimutatása

A Hasi UH-vizsgálat könnyen elérhető, parenchymás szervek, nyirokcsomók vizsgálatára jól alkalmazható. Hasi UH-val csak a II. nyirokcsomólépcsőben lévő lymphoglandulákat lehet megtalálni. A kisgörbület melletti (I. nyirokcsomólépcső) csak az endoszkópos UH-val tehető láthatóvá. Ezért igazolt gyomorcarcinoma esetén a staginghez hozzátartozik az endoszkópos UH-vizsgálat is.

A májáttétek kivizsgálásában elsődleges szerepe a digitális réteg képalkotóknak (UH, CT, MR) van. A CT teljes szelet információval szolgál, nemcsak a máj, hanem környezete is értékelhető, jól standardizálható. A multidetectoros CT (MDCT) jó minőségű multiplanaris rekonstructiói, a kontrasztanyag dinamikus alkalmazása javítják az állásfoglalás pontosságát. Mindezek mellett máj megítélésére az MR kiváló lágyrészfelbontása emelendő ki, az extracelluláris-, májsejt- és RES-specifikus kontrasztanyaggal végzett MR vizsgálat pontossága.

Bár a mellkasi viszonyok megítélésére a hagyományos röntgenvizsgálat az alapvizsgálat, de mellkasi metasztázis klinikai gyanújakor elsődlegesen CT vizsgálat szükséges.

A supraclavicularis, valamint a nyaki nyirok régiókat az UH pontosan megítéli, kiegészítésként CT és/vagy MR-re szükség lehet.

Csontmetasztázis klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő.

Az FDG-PET (^{18}F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET) és CT (PET/CT) pontossága nodális és távoli áttétek meghatározásában nagyobb, mint a konvencionális vizsgálatoké. Abban az esetben, ha a hagyományos kivizsgálás (UH, EUH, CT, MR) áttéteket jelez, akkor a PET/CT vizsgálat nem indokolt.

Gyomorrák diagnosztikája

Obligát vizsgálatok:
- Gyomorröntgen
- Endoscopia, biopsia

Staging vizsgálatok:

Mellkas: szummációs kétirányú röntgenfelvétel, amennyiben eldöntendő vagy kiegészítendő információ szükséges a folyamatról, mellkasi CT vizsgálat szükséges.

Supraclavicularis, nyaki nyirok régió: UH, kérdéses esetben CT és/vagy MR.

Hasi szervek, máj: UH, EUH, CT és/vagy MR

Csont: a kb 7%-os gyakoriságú ossealis metasztázisok miatt, klinikai gyanú esetén, csont szcintigráfia, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről MR/CT végzendő.

Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

Fakultatív vizsgálatok:
- Endosonographia
- CT/MRI
- Laparoscopia

2.3.1. A gyomorrák TNM klasszifikációja UICC 2002

T Primer tumor

Tx Primer tumor nem ítélhető meg
T0 Primer tumor nem mutatható ki
Tis Carcinoma in situ: intraepithelialis tumor, a lamina propria infiltratioja nélkül.
T1 A tumor infiltrálja a lamina propriat vagy a submucosát
T2 A tumor infiltrálja a muscularis propriát vagy a subserosát
T2a Muscularis propria beszűrt
T2b Subserosa beszűrt
T3 A tumor áttöri a serosát, de szomszédos szerveket nem infiltrál
T4 A tumor szomszédos szerveket infiltrál.

N Nyirokcsomó áttét

Nx A regionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

N0 Nincs regionális nyirokcsomó áttét
N1 Áttét 1-6 regionális nyirokcsomóban
N2 Áttét 7-15 regionális nyirokcsomóban
N3 Áttét több mint 15 regionális nyirokcsomóban

M Távoli áttét

Mx Távoli áttét nem ítélhető meg
M0 Nincs távoli áttét
M1 Távoli áttét

2.3.2. A gyomorrák stádium besorolása UICC 2002

	M0				M1
	N0	N1	N2	N3	IV
T1	Ia	Ib	II	IV	
T2	Ib	II	IIIa		
T3	II	IIIa	IIIb		
T4	IIIa	IV			

Lauren klasszifikáció

Intestinalis típus: a daganatsejtek csoportokba rendeződve mirigyeket alkotnak. A folyamat relatíve körülírt. A prognózisa jobb.

Diffúz típus: a daganatsejtek nem alkotnak mirigyeket, legfeljebb kisebb csoportokban de főképp egyedi sejtekként szóródnak szét a gyomorfalban. A prognózisa rosszabb.

2.3.3. Gyomorrák szövettani klasszifikációja

2.3.3.1. Rákmegelőző állapotok

2.3.3.1.1. Dysplasiák

A gyomorrákok kialakulásában egyértelmű megelőző szerepük van a dysplasiáknak. Ezek túlnyomórészt **adenomákon** belül, ritkábban azoktól függetlenül alakulnak ki, utóbbiak a **nem adenomatosus dysplasiák.** Az adenoma valódi tumor, nem tévesztendő össze a polypussal, ami klinikai fogalom, a nyálkahártya felszínéből kiemelkedő képletek összefoglaló megjelölése. A dysplasiás hámban strukturális torzulások és citológai eltérések láthatók. A szerkezeti eltérések szerint a dysplasiás terület lehet tubularis, villosus, vagy kevert, tubulovillosus. A sejtekben a normálistól eltérő a mucin összetétele, ennek termelődése általában csökken, és a cytoplasma eltéréseit magatípia, osztódási aktivitás növekedése kíséri. A klasszikus besorolás a dysplasia enyhe, közepes és kifejezett fokát különíti el, de napjainkban egyre inkább tért nyer a kettős, enyhe és súlyos fokozatra történő felosztás.

2.3.3.2. Gyomorcarcinomák

Adenocarcinoma

A gyomorcarcinomák leggyakoribb típusa. Elsősorban 5-6 dekádban fordul elő, de fiatalabb korban is kialakulhat.

2.3.3.2.1. Korai gyomorrák

A szövettani differenciáltsági foktól független kategória, a **korai gyomorrák** (Early Gastric Cancer-EGC). Ezen daganatok általában szűrés kapcsán kerülnek felismerésre, és jellemzőjük, hogy a gyomor submucosáján nem terjednek túl. Az EGC mélységi kiterjedést jelent és nem függ össze a tumor átmérőjével, vagy a fennállás időtartamával.

Az EGC makroszkópos megjelenése szerint lehet:

I. protrudáló

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. superficialis
II.a) elevált
II.b) sík (flat)
II.c) depresszált
III. excavalt (ulcerált).

Az infiltráció szintje alapján az EGC tovább bontható intramucosalis és submucosus csoportra, előbbit súlyos dysplasiától a basalis membrán áttörése alapján lehet elkülöníteni. Szövettani típusai az előrehaladt rákokéval egyezők (ld. lentebb). A prognózis igen jó, az 5 éves túlélés 95% körüli.

2.3.3.2.2. Mélyen infiltráló rákok

Beszűrik vagy áttörik a muscularis propriát. Makroszkópos megjelenésük osztályozására a Borrmann-beosztás a legelterjedtebb:

I. típus - polypoid, gombaszerű;
II. típus - excavalt;
III. típus - kifekélyesedett és infiltratív;
IV. típus - infitratív (linitis plastica).

Mikroszkóposan a differenciáltságtól függően a mirigyhám szerkezetéhez többé-kevésbé hasonló elváltozás látható, amelyben szabálytalan mirigystruktúrák halmazai figyelhetők meg, a felépítő hengerhámsejtekben egyértelmű citológiai atípia jeleivel. A szöveti szerkezet leírására a WHO beosztás használható, ennek alapján papillaris, tubularis, mucinosus és pecsétgyűrű sejtes forma különíthető el. Ez utóbbiban a mirigyképző tendencia minimális, a sejtek diffúzan infiltrálnak, az intracytoplasmaticus mucintartalom miatt a magok a sejt perifériájára nyomottak. Ez a daganat linitis plastica képében jelentkezik a leggyakrabban.

A mirigyek szerkezete, a solid területek megjelenése és a citológiai atípia alapján három csoport különíthető el:

Grade I. jól differenciált
Grade II közepesen differenciált
Grade III. rosszul differenciált A ritka szövettani variánsok közül megemlíthető a parietalis sejtes carcinoma, a hepatoid adenocarcinoma, és a Paneth-sejtes carcinoma.

2.3.3.2.3. Differenciálatlan carcinoma

A grade rendszert használva ez a csoport felel meg a IV-es kategóriának. Glandularis vagy más, speciális differenciáció nem mutatható ki, kisméretű, keskeny cytoplasmájú sejtek diffúz burjánzása, amelynek lymphomától való elkülönítése néha csak immunhisztokémiai reakciók segítségével lehetséges. Elkülönítendő rosszul differenciált (Grade III-as) adenocarcinomától, kissejtes carcinomától és lymphomától.

Differenciálatlan carcinoma lymphoid stromával. Tüneteiben, kormegoszlásában a szokásos gyomorrákkal rokon, szöveti szerkezetében a garat lymphoepithelialis carcinomájával lényegében egyező elváltozás. A más lokalizációban látott hasonló daganatokban kimutatható Ebstein-Barr-vírus partikulumok itt is kimutathatók.

2.3.3.2.4. Adenosquamosus carcinoma és laphámcarcinoma

A gyomorrákok kb. 1%-a. Klinikai megjelenésük a szokásos adenocarcinomával egyező. Az adenocarcinomában apró laphámgócok előfordulhatnak, de adenosquamosus carcinomáról akkor beszélünk, ha egymás mellett, ill. keveredve egyértelműen laphámrák és mirigyrák területek mutatkoznak. A progresszió gyors, a prognózis rossz.

2.3.3.2.5. Cardia carcinoma

A gyomor/nyelőcső átmenetre lokalizálódó adenocarcinomák gyakorisága egyre emelkedik. Ezek a tumorok bizonyos klinikopatológiai jellemzőikben eltérnek a fent leírt adenocarcinomáktól és inkább a nyelőcső adenocarcinomákkal állnak rokonságban. A cardia rákok alacsonyabb életkorban jelentkeznek, etiológiai faktoraik a nyelőcsőrákokhoz hasonlóak. Ebben a lokalizációban a pecsétgyűrű sejtes carcinoma igen ritka. A prognózis a gyors progresszió és a kifejezett metasztatizálási hajlam miatt rossz.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3.3.3. Neuroendocrin tumorok

2.3.3.3.1. Gyomorcarcinoid

A mucosa progenitor sejtjeiből indulnak ki, amelyek neuroendocrin differenciációra képesek. A carcinoid tumor a submucosában vagy a gyomorfalba ágyazott relatíve kisméretű tömött, jól körülírt nodulus. A daganat feletti nyálkahártya többnyire megtartott, ritkán kifekélyesedett. Szövetileg minimális pleomorphiával és mitotikus aktivitással rendelkező sejtek alkotják, insularis, trabecularis, tubularis, vagy acinaris architektúrával. 1 cm átmérő felett 50%-os valószínűséggel áttétképződésre lehet számítani. Az áttétek elsődleges helyei a mesenteriális nyirokcsomók, majd a retroperitonealis nyirokcsomók. Hematogén úton májáttétek is előfordulhatnak.
A carcinoid tumorok egy részében mérsékelt celluláris atípia, ill. polimorfia és nagyobb mitotikus aktivitás látható, ezeket „**atípusos" carcinoidként** jelölik meg. A biológiai viselkedés mindkét formánál nehezen kiszámítható, a szövettani megjelenéssel kevéssé korrelál.

2.3.3.3.2. Kissejtes (zabszemsejtes) carcinoma

A tüdőből jól ismert kissejtes carcinomával egyező szöveti képet adó tumor ritkán elsődlegesen a gyomorban is kialakulhat. A daganatban neurosecretoros granulumok mutathatók ki. Agresszív, gyorsan metasztatizáló elváltozás.

2.3.4. Szövettani vizsgálat
Műtét előtti szövettani vizsgálat. Minden esetben indokolt az onkoterápia megkezdése előtt (endoszkópos biopsia során vett minta szövettani vizsgálata).

Műtét alatti szövettani vizsgálat. A metszésvonal ép széle és a regionalis nyirokcsomók tumoros infiltráltságának vizsgálata.

Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani vizsgálata. A szövettani diagnózis a WHO osztályozás alapján, a patológiai staging a UICC ajánlás alapján történjen.

2.3.5. Laboratóriumi vizsgálatok
Diagnosztikus jelentősége kevés laboratóriumi vizsgálatnak van gyomorrákban. Gyakori az anaemia, elsősorban microcytaer, vashiányos anaemia. A tumor markerek közül a CEA, CA 19-9, AFP pozitivitása ismert, de csak a daganatok 20-40%-ában. Ha egy bizonyos daganat ismerten pozitív valamely tumor markerre annak követésében hasznos lehet a marker vizsgálata.

2.3.6. Képalkotó vizsgálatok
A kontrasztanyagos gyomor röntgen vizsgálatnak a közelmúltban nagyon fontos szerepe volt a gyomorrák diagnosztikájában, mára azonban szerepét az endoscopia teljesen átvette, mivel pontosabb vizualizálást tesz lehetővé és szövettani mintavétel is elvégezhető a vizsgálat során. A stádium megállapításban azonban nagyon fontosak a képalkotó vizsgálatok, az endoscopia ugyanis csak a gyomor belső felszínéről tud nyilatkozni. A hasi UH elsősorban a májmetastasisok létét tudja kimutatni, de ennél precízebb a CT és az MRI, melyekkel a fali terjedés és a nyirokcsomóáttétek jelenléte is vizsgálható, korlátozott megbízhatósággal. A tüdőáttétek kizárására vagy igazolására mellkas rtg esetleg CT szükséges.

2.4. Egyéb vizsgálatok
Az oesophago-gastro-duodenoscopia és biopszia elengedhetetlen vizsgálat gyomorrák diagnosztikájában. Az adekvát kezelés mellett 6 hét alatt nem gyógyuló gyomorfekélyből multiplex biopsziát szükséges venni. Hazánkban a korai daganatok ritkák különösen az ázsiai centrumok adataihoz képest. Ezért leggyakrabban a daganatok különböző keletkezési módját, valamint szűrőprogramok bevezetését teszik felelőssé. Kétségtelen azonban a diagnosztika jobb technikai felszereltsége például Japánban, ahol nagyító (magnifying endoscop) segítségével és vitális festékek topikális alkalmazásával, valamint sokszoros biopsziavétellel keresik a korai daganatokat.

2.5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok
Az endosonographia sajnos kevés helyen hozzáférhető, pedig a T stádium preoperatív meghatározásában a legprecízebb eszköz és a perigastricus nyirokcsomók érintettségéről is igen megbízhatóan nyilatkozik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.6. Differenciál diagnosztika
Differenciáldiagnosztikai szempontból a legfontosabb kórkép, amivel a gyomorrák összetéveszthető a pepticus fekélybetegség és annak szövődményes formái, különösen a Borrmann II-III kifekélyesedő típusok esetében. A gyomorrák is obstruálhat, mint a heges pepticus pylorus szűkület, vérezhet, bár ritka a profúz vérzés és ritkán perforálhat. Habár minden vizsgálati módszer esetén megfogalmazhatók malignitásra illetve benignus folyamatra utaló jelek (mint gyomorröntgennél az egyenletes, az ulcusig húzódó redők, endoscopián a körülírtság, a szín) az elkülönítés biztos módja a multiplex biopszia. Itt említendő meg a gyomor lymphomája, ami a linitis plasticahoz hasonló diagnosztikus problémát vethet fel: a neoplastikus folyamat mindkét esetben terjedhet ugyanis a mucosát érintetlenül hagyva a submucosában. Ilyenkor a nem elég mély biopsia negatív lesz. A gyomor primér lymphomája egyébként tünettanában, diagnosztikai megjelenésében teljesen hasonló a gyomorrákhoz, szövettan differenciál közöttük. Fontos egyéb gyomordaganatok a gyomor szarkómái melyek között a GIST (gastrointestinális stromalis tumor) a leggyakoribb. A GIST többnyire gömbölyű, polypoid, a gyomorfalból a lumen felé vagy a peritoneum üregbe protrudál, ép nyálkahártya borítja, kivéve ha kifekélyesedik. A mintavétel hasonló gondokat okozhat szarkómáknál mint lymphomáknál.

III. Kezelés

3.1. Nem gyógyszeres kezelés
A gyomorrák gyógyítását nem sebészi eljárások önmagukban nem képesek elérni. Nem gyógyszeres illetve nem sebészi kezelés, pl. megfelelő diéta, életmód, esetleg csökkentheti a gyomorrák kockázatát, ezzel a megelőzésben kaphat szerepet.

3.2. Gyógyszeres kezelés
A gyomorrákot nem sebészi kezeléssel bizonyosan nem lehet meggyógyítani. A gyógyszeres (kemoterápia) és sugár-kezelés célja a sebészi kezelés eredményeinek javítása illetve a sebészi kezelésre alkalmatlan, gyógyíthatatlan betegek életének meghosszabítása bizonyos esetekben életminőség javítás lehet.

3.3. A gyomorrák kezelésének általános elvei
A részletes stádium meghatározó vizsgálatokat követően lényeges a beteg állapotának, teherbíró képességének tisztázása. Csak azokat a betegeket javasoljuk radikális sebészi beavatkozásra akik az ASA rizikócsoportok (American Society of Anaesthesiologists) közül a 3, vagy ennél alacsonyabba lehet besorolni. A perioperatív morbiditást a műtét előtti dohányzás lényegesen megnöveli. A légúti szövődmények gyakoribbak, ha a légzésfunkciós vizsgálatok paraméterei közül a FEV1 20%-kal csökkent értéket mutat. Lényeges a betegek tápláltsági állapotának felmérése: 20%-nál magasabb testsúlycsökkenés, alacsony szérum albumin szint, 18,5-nél alacsonyabb BMA (Body Mass Index) növeli a perioperatív szövődmények valószínűségét. A gyomorrák miatt végzendő radikális onkológiai beavatkozást thrombózis- és antibiotikus profilaxis mellett, megfelelő pszichés előkészítés és részletes betegfelvilágosítást követően javasolt végezni. A műtétre, ennek radikalitására és a posztoperatív sebészi szövődményekre vonatkozó felvilágosítás mindenkor az operáló sebész feladata.
A gyomorrák kezelése elsődlegesen sebészi. Ha a stádiumfelmérés eredményei szerint a radikális műtét (rezekció és lymphadenectomia) elvégezhető úgy, hogy makroszkópos tumorszövet nem marad vissza, akkor a műtéti beavatkozás a választandó kezelés.
Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül a kiterjedt nyirokcsomó érintettség, környező szövetekre való terjedés (lokális irrezekabilitás) lehetősége, mérlegelendő a neoadjuváns (preoperatív) kemo-radiáció alkalmazása. Ebben az esetben a neoadjuváns kemo-radiációt követően legkevesebb hat héttel ismételt stádiumfelmérő vizsgálat végzése javasolt (MRI, CT, endoszkópos UH) és megfelelő remisszió esetén (tumormegkissebbedés, down-sizing) a radikális sebészi beavatkozás elvégezhető.

3.4. Sugárkezelés

3.4.1. Posztoperatív sugárkezelés / kemo-radiáció
A gyomordaganatok sugárkezelésének indikációja jelentősen megváltozott az utóbbi években. Az INT-0116 vizsgálat (MacDonald protokol) szerint a sikeresen rezekált gyomor carcinomas beteg túlélését az adjuváns kemo-radiáció szignifikánsan javítja. A vizsgálat eredménye alapján az adjuváns kemo-radiáció az Egyesült Államokban standard kezeléssé vált, míg Európában, bár széles körben alkalmazzák, fenntartásokkal fogadják az INT-0116 eredményét, mert a randomizált betegek nagy része szuboptimális sebészi ellátásban részesült. A vita jelenlegi állása szerint D0-D1 komplett rezekció után (R0), T3-4 N0, illetve nyirokcsomó pozitív esetekben adjuváns kemo-radiáció javasolt. A sugárkezelés céltérfogata a gyomor műtéti terület és az érintett nyirokcsomó régiók. Dózisa 45 Gy, napi 1,8 Gy frakciókkal, opponáló mezőkből, egyéni takarások kialakításával, nagyenergiájú fotonnal, lineáris gyorsítóval. Különösen ügyelni kell a vesék sugárterhelésére. A három-dimenziós konformális sugárkezelés csak gyomortumorok sugárkezelésében nagy gyakorlattal rendelkező centrumban javasolt. A beteg az 5FU-leukovorin kemoterápiás kezelést a sugárkezelést megelőzően 28 nappal

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

kezdi, majd a sugárterápia első négy és utolsó három napján kapja. D2, R0 rezekció esetén az adjuváns kezelés egyénileg mérlegelendő.

3.4.2. Preoperativ sugárkezelés/kemo-radiáció
A bíztató eredmények ellenére jelenleg nincs fázis III tanulmány, mely a preoperativ sugárkezelést/kemo-radiációt támogatná, ezért alkalmazása rutin ellátás során nem javasolt.

3.4.3. Palliatív/definitív sugárkezelés/kemo-radiáció
Irresecabilis tumor esetén az egyedül adott sugárkezelés a beteg túlélését nem javítja. Randomizált vizsgálatok alapján a párhuzamos kemo-radiáció a túlélést, ha szerény mértékben is, de javítja. Ezen felül a betegek mintegy 10%-ban teljes, vagy jelentős remisszió várható, mely kuratív rezekció végzését teszi lehetővé. A sugárterápia dózisa 45-50,4 Gy napi 1,8 Gy frakciókkal, a gyomor és az érintett nyirokcsomó régiók területére, nagyenergiájú fotonnal, lineáris gyorsítóval. A beteg párhuzamosan sugárérzékenyítő dózisú 5FU kezelést kap. A kezelés csak jó általános állapotú betegeknél alkalmazható.
Rossz általános állapotú betegek esetében fájdalomcsillapító, dekompressziós sugárkezelés adható, rövid hypofrakcionált sugárkezelés formájában.

Evidenicák
Posztoperatív kemoradiáció:: evidencia szintje II, erős evidencia
Preoperatív kemoradiáció: evidenice szintje III., közepes evidenica

3.5. Chemoterápiás lehetőségek
A gyomorrák elsődleges kezelése sebészi, csak előrehaladott formák ellátásában merül fel a kemoterápia lehetősége, célkitűzése palliatív.

3.5.1. Kezelési sémák

3.5.1.1. ECF séma
az egyik leggyakrabban használt séma

Epirubicin	50 mg/m^2	1, 21 nap
Cisplatin	60 mg/m^2	1, 21 nap
5-Fluorouracil	200 mg/m^2	1-147 nap

3.5.1.2. FAM séma

5FU	600 mg/m²	1., 8., 29. nap iv.
ADM	30 mg/m²	1., 29. nap iv.
Mitomycin-C	10 mg/m²	1. nap iv., 56. nap iv

A kezeléseket 28 naponta ismételjük.

3.5.1.3. ELF séma
Cardialis panaszok esetén (ritmuszavar angina pectoris, myocardialis infarctus) ajánlott.

Etoposid	120 mg/m²	1., 2., 3. nap iv
Leucovorin	30 mg/m²	1., 2., 3. nap iv
5FU	500 mg/m²	1., 2., 3. nap iv

A kúrákat 28 naponta ismételjük PD-ig.

3.5.1.4. Áttétes gyomorrák kezelésében használt kemoterápiás kombinációk

Kombinációk	*Dózis*	*Válasz*
FAMTX		
Methotrexate	1500 mg/m^2 1. nap	58%, 12% CR
Leucovorin	15 mg/m^2 po. 6×8	
Fluorouracil	1500 mg/m^2 1. nap	
Doxorubicin	30 mg/m^2 15. nap	
ELF		
Leucovorin	300 mg/m^2 1-3 nap	48%, 12% CR
Etoposide	120 mg/m^2 1-3 nap	
Fluorouracil	500 mg/m^2 1-3 nap	

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kombinációk	*Dózis*	*Válasz*
EAP		
Etoposide	120 mg/m^2 4-6 nap	70%, 21% CR loc.
Doxorubicin	20 mg/m^2 1,7 nap	51%, 15% CR
Cisplatin	40 mg/m^2 2,8 nap	
MLP-F		
Methotrexate	100-150 mg/m^2 1 nap	82%, 33% CR
Leucovorin	200 mg/m^2 6h×12	
Fluorouracil-infúzió	1000 mg/m^2 24h 4 nap	
Fluorouracil-bolus	600 mg/m^2 1 nap	
Cisplatin	100 mg/m^2 1 nap	

A lokalisan előrehaladott, illetve áttétes gyomorrák kezelésében alkalmazott újabb gyógyszeres kombinációk jobb eredményt mutattak a korábban alkalmazott sémáknál:

Cisplatin + irinotecan	response rate (RR)	48%
Cisplatin + docetaxel	response rate (RR)	56%
Cisplatin + paclitaxel + etoposide	response rate (RR)	100%
Carboplatin + paclitaxel	response rate (RR)	36%
Paclitaxel + Fluorouracil	response rate (RR)	65%
Paclitaxel + cisplatin + fluorouracil	response rate (RR)	51%

Gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) kezelésében a Glivec tbl. új terápiás lehetőség:
napi 400 mg (ezen adag napi 600 ill. 800 mg dózisig emelhető) dózisban.

3.5.2. Adjuváns kemoterápia

A sebészeti kezelés az egyedüli kurativ lehetőség a gyomorrák kezelésében. Azonban a túlélési adatokat figyelembe véve megállapítható, hogy egyedül a sebészi kezelés suboptimalis. Az 5 éves túlélési arányok amerikai adatokat tekintve a következők: stádium Ib, II, IIIa, és IIIb gyomorrák esetében: 58%, 34%, 20% és 8%.
Kemoterápia

Az eredmények ellentmondásosak Néhány vizsgálati eredmény azonban pozitív volt (nyirokcsomó pozitív, ázsiai betegekben).
A legtöbb kemoterápiás szer monoterápia formájában adva előrehaladott gyomorrákos betegekben 15-20%-os válaszolási arányt mutat. A leggyakrabban használt szer az 5-fluorouracyl. Kezeletlen betegekben a válaszolási arány10-20% .
Kombinált kemoterápia, epirubicin, cisplatin, 5-FU(ECF), jobb válaszolási arányt és átlagos túlélést mutatott, mint a korábban használt kombinációk (FAMTX- FU, doxorubicin, methotrexate) . Újabb szerek: oxaliplatin, irinotecan, taxan és platina és kombinációik ígéretesek. Növekvő az érdeklődés a célzott biológiai terápia iránt (VEGF-EGFR inhibitorok), ezek helye és értéke tisztázandó.
Adjuváns kemoterápia: a gyomorrák sebészi resectioja után a kiújulásra magas kockázatú betegeket kezeltek kombinált kemoterápiával. Az átlagos túlélésben 20-28%-os előnyt jelentett a kemoterápia.
Adjuváns kemoradioterápia
A resekábilis gyomorrákok esetében egyik leggyakoribb esemény a lokális recidiva. Second-look laparotomia során a betegek 87%-ánál lokális relapsust észleltek. A relapsus főleg a tumorágyban jelentkezett, de az anastomosisnál és a nyirokcsomókban is megfigyelték. Ezért a postoperativ radioterápia hatékonyságát vizsgálták több tanulmányban. A British Stomach Cancer Group 298 beteget randomizált: radioterápia vs. observatio. Túlélési előny nem jelentkezett az adjuváns radioterápiánál, de a lokális relapsus kevesebb volt mint a kontrol karon.
A kombinált radio és kemoterápia hatékonyságát vizsgálta az Intergroup 0116 tanulmány Mc Donald vezetésével. A vizsgálatba 558 Ib-IV stádiumu beteget randomizáltak: radiokemoterápia vs. observatio. A postoperativ radiokemoterápia során egy széria FU (425 mg/m2/nap) + leucovorin (20 mg/m2/nap) terápiában részesültek 1-5 napig. A radioterápiával párhuzamosan az első és 5. héten ismét FU+leucovorin terápiát kaptak, majd a radioterápiát követően 2 ciklus FU+ leukovorin kezelés következett. Grade 3 és 4 toxicitás 41% ill. 32%-ban jeletkezett. Az átlagos túlélés 36 hónap volt a kemoradioterápiás csoportban, míg a csak sebészeti kezelésben részesülteknél 27 hónap. A 3 éves túlélési arány 50% volt a kombinált kezelést kapott betegeknél, míg a csak sebészeti ellátásban részesülteknél 41% volt.
Az átlagos követési idő 7.4 év volt. A betegségmentes túlélés ill. az átlagos túlélés szignifikánsan jobb volt a kombinált kezelésben részesülteknél. A kombinált kezelés a lokális relapsus csökkentésében jelentős volt,míg a távoli áttételek kivédésében kevésbé volt hatékony.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A jó eredmények ellenére számos kritika érte a vizsgálatot, főleg az inadequat sebészi beavatkozás miatt. A betegek több mint felénél (54%) D0 dissectio történt, de kevesebb mint 7 nyirokcsomót távolítottak el. A betegek 10%-ánál történt D2 dissectio (kiterjesztett lymphadenectomia). Azonban nincs meggyőző bizonyíték, hogy a D2 dissectio túlélési előnyt jelentene, mint a kevésbé radicalis resectio. A kiterjesztett nyirokcsomó dissectio nem módosította szignifikánsan a post-operatív kemo-és radioterápia hatékonyságát.
Az Intergroup 0116 vizsgálat igazolta, hogy a postoperatív kemo-radioterápiával túlélési előny biztosítható.

3.5.3. Neoadjuváns kemoterápia
A British Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy (MAGIC) vizsgálatba 503 beteget randomizáltak csak sebészi kezelés ill. 3 ciklus ECF sebészi kezelés előtt és után. Median követési idő 3 év volt. Az átlagos túlélés kombinált kezelés esetén 24 hónap, míg a csak sebészi kezelést kapott betegeknél 20 hónap volt. Az 5 éves túlélési arány 36% ill. 23% volt. A progressziomentes túlélés is szignifikánsan jobb volt a kombinált kezelési karon. A neoadjuváns kezelést kapott betegeknél magasabb volt a kurativ resectio (R0) aránya (79% vs. 70%).

További újabb adjuváns vizsgálatok indulnak kemoterápia vs. kemoterápia + bevacizumab alkalmazásával (MAGIC-2 trial) tisztázandó a VEGF inhibitor hatását adjuvánsan alkalmazva gyomorrákban.

3.5.4. Kemoterápia előrehaladott gyomorrákban
Inoperabilis gyomorrákos beteg kezelése palliativ. A klinikai vizsgálatokban az átlagos túlélés 7-10 hónap volt. Metasztatikus gyomorrákos betegek átlagos túlélése egy másik statisztikai adatsor szerint 4 hónap volt. Kevés betegszámú klinikai vizsgálat szerint a supportiv terápiában részesült betegek átlagos túlélése 3-5 hónap volt, azok akik kemoterápiát kaptak 8-12 hónap volt. Kemoterápiás kezelés esetén a tünetek és az életminőség jobb volt mint a kezeletlen betegekben. Palliativ kemoterápia alkalmazásánál a betegek klinikai állapotát és tápláltságát is figyelembe kell venni.
A kemoterápiás szereket monoterápia formájában alkalmazva a response rate átlagosan 20%, kivéve az S1-t, mely 40-50% válaszolási aránnyal rendelkezik. Az 1980-ban közölt adatok szerint a FAM (FU, adriamycin,mitomycon-C) kezeléssel 42%-os volt a response rate előrehaladott gyorrákos betegekben. A dózis növelés ill. különböző FAM-variánsok alkalmazása során az átlagos válaszolási arány 30% volt (26-34%), és a komplet remissio 2%. Az 5-FU alapu kombinációk aktivitását növelni lehetett egyéb cytostatikumok hozzáadásával pl: doxorubicin és methotrexate (FAMTX) és igy a response rate 58% volt, 12%-os komplet remisszioval. Egy EORTC által kivitelezett vizsgálat összehasonlította a FAM és FAMTX kombinációt. A válaszolási arány szignifikánsan nagyobb volt a FAMTX csoportban, mint a FAM kombinációt kapott betegekben (45% vs. 9%). Az átlagos túlélés hosszabb volt a FAMTX csoportban (10.5 hónap vs. 7 hónap).
Vizsgálták az etoposid és cisplatin lehetséges synergista hatását egy fázis II tanulmányban. Előrehaladott gyomorrákos betegeket kezeltek etoposid, adriamycin és cisplatin kombinációjával (EAP). A válaszolási arány 64% volt, 21%-os komplet remisszio mellett. Az átlagos túlélés 8.9 hónap volt.
Olasz kutatók összehasonlították a cisplatin, epirubicin, leukovorin, 5-FU kombináció (PELF) és FAM hatását. Az átlagos válaszolási arány PELF esetében 43%, míg FAM adásakor 15% volt. Összehasonlították a PELF ill. FAMTX hatását és a válaszolási arány 39% ill. 22% volt.
Az ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) és FAMTX hatásának összehasonlítása során a válaszolási arány 46% vs. 21% volt.
Tanulmányozták az irinotecan és cisplatin hatékonyságát is. Az irinotecan 80 mg/m2 1.és 15. napon adva, a cisplatin dózisa 80 mg/m2 az 1. napon. A válaszolási arány 42% volt, azátlagos túlélés 9 hónap volt és 1 komplet remissziót észleltek.
Randomizált fázis III vizsgálatban összehasonlították a docetaxel, cisplatin és 5-FU (DCF) kombinációt a cisplatin, 5-FU kombinációval. A válaszolási arány DCF esetében 39%, míg cisplatin és 5-FU esetében 23% volt. A progressziomentes túlélés 5.2 vs. 3.7 hónap volt.
Japán kutatók vizsgálták egy új orális fluoropyrimidine származék hatását cisplatinnal kombinálva. Igen magas volt a válaszolási arány: 76%. Azonban a betegszám kicsi volt, és a legtöbb beteg nyirokcsomó metasztázissal rendelkezett. Számos vizsgálat folyik S1 és egyéb szerek kombinációinak hatékonyságának tanulmányozására.
Annak ellenére, hogy több kombinációval nagyobb mint 60% válaszolási arány érhető el, az átlagos túélés 10-11 hónap maradt.
A cytostatikumok mellett újabb, specifikus támadáspontú szerek /így a bevacizumab, imatinib, gefitinib, cetuximab és erlotinib/ vizsgálata került előtérbe.

3.6. Terápiás algoritmusok
Az újonnan diagnosztizált betegeknél anamézisfelvételt, fizikális vizsgálatot és részletes laboratóriumi vizsgálatokat követően a teljes felső-gastrointestinális tractust áttekintő endoscopiát végzünk. A nyert biopszia szövettani vizsgálata lehetőleg a Laurén beosztásról is nyilatkozzon. Stádium megállapítás céljából mellkas röntgen, hasi ultrahang, báriumos nyelés, hasi CT és ahol a lehetőség adott endoscopos ultrahang vizsgálat történik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A fenti vizsgálatok alapján a betegeket két kategóriába soroljuk: 1. lokoregionális carcinoma (I-III stádium), 2. metasztatikus carcinoma (IV. stádium, M1). A lokoregionális daganatos betegek tovább osztályozhatók: 1. jó általános állapotú betegek lokálisan reszekábilis daganattal, 2. jó általános állapotú betegek, lokálisan előrehaladott daganattal és 3. rossz általános állapotuk miatt inoperábilis betegek.
A diagnosztikus laparoscopia szükségességében nincs elfogadott konszenzus. Egyesek a potenciálisan reszekábilis betegek esetén is végzik, így esetleges, máshogy nem kimutatható metasztatikus betegség esetén a beteg megkímélhető a laparotomiával járó nagyobb sebfájdalomtól, esetleges szövődményektől. Lokálisan előrehaladott stádiumú, jó általános állapotú betegek esetén javasolt a laparoscopia a metasztatikus esetek még precízebb kizárására, a neoadjuváns kemoterápiára alkalmas betegek megfelelő kiválasztására. Műtétre alkalmatlan betegek esetén csak tanulmány keretében a precíz staging céljából jön szóba, ha a beteg beleegyezését adja.
I-III stádiumú jó általános állapotú betegek esetén műtétet végzünk. Cél az R0 reszekció, disztális szubtotális vagy totális gastrectomia legalább 5 cm-es makroszkóposan tumormentes széllel, D2 disszekcióval, de minimum 15 nyirokcsomó eltávolításával. A daganatot irreszekábilisnak ítéljük, ha peritoneális carcinosist, egyéb eddig fel nem fedezett áttétet találunk, illetve ha valamely hasi nagyeret közvetlenül érinti. Metasztázis esetén tüneti kezelés vagy palliatív kemoterápia adható, lokális irreszekabilitás esetén neoadjuváns kezelés és ismételt műtét szóba jön. Szoliter májmetasztazis eltávolítás radikális műtét mellett nem ellenjavallt.
Laparoscopia vagy sikertelen reszekciós kísérlet után lokálisan irreszekábilisnak ítélt betegnél neoadjuváns kezelést javasolt végezni, melyet restaging követ. Ha a daganat megkisebbedett és áttét nem jelent meg, megkísérelhető a reszekciót.
A metasztatikus esetek és a neoadjuváns kezelésre nem reagáló esetek salvage kezelésben részesülnek, ami jobb általános állapotú betegeknél esetleg kemoterápiát, rosszabb általános állapot esetén tüneti kezelést jelent. Itt szóba jön lumen obstrukció esetén stent behelyezés, radioterápia esetleg gastrostoma behelyezése vagy GEA műtéti felhelyezése, de vérző tumor esetén a palliatív reszekció is.

3.7. Sebészeti kezelés

3.7.1. Műtéti indikáció

A gyomorrák gyógyításának egyetlen lehetősége a sebészi reszekció, ezért minden olyan esetben, ahol reális esély van a kuratív célú (R0) reszekcióra és a beteg általános állapota alapján várható, hogy túléli a műtétet, reszekciót kell végezni.
A műtét radikalitását az R azaz reziduális tumor (UICC TNM) besorolással minősítjük.
R0 reszekció: Nincs reziduális tumor
R1 reszekció: Mikroszkóposan kimutatott reziduális tumor
R2 reszekció: Makroszkópos reziduális tumor
Egyesek megkülönböztetik az abszolút R0 reszekció kategóriáját, mely olyan R0 reszekciókra alkalmazható, ahol a primer tumor nem érinti a serosát (T1-2), a reszekciós szélek 10 mm-es szomszédságában mikroszkópikus tumorinvázió nincs és a nyirokcsomóarány (pozitív nyirokcsomók per az összes eltávolított nyirokcsomók száma) 20% alatti.
Ezen feltételeknek meg nem felelő R0 reszekciót relatív R0 reszekciónak nevezzük. Az R1-R2 reszekciókat a palliatív reszekciók kategóriájába soroljuk. A reszekábilis gyomorrákok 60-80%-a távolítható el R0 reszekcióval. Az 5 éves túlélés azonban még R0 reszekció esetén is csak 30-37%, az átlagos túlélés R0 reszekció után 25 hónap.

3.7.2. Műtéti előkészítés

A műtéti rizikó felmérésekor a nagy hasi műtétekkor szokásos feltételeket kell biztosítani, szem előtt tartva, hogy a rosszindulatú daganat abszolút műtéti indikáció.
Tápláltság:
Normál összfehérje, albumin. Ha nem, preoperativ hyperalimentáció lehetőleg peroralisan.
Vérkép:
30 feletti haematokrit. Ha nem, preoperatív transzfúzió.
Hypertonia:
Gyógyszeresen jól beállított.
ISZB, AMI:
EKG, szükség esetén echocardiographia, ergometria alapján
Diabetes:
Műtét reggelén normál vércukor, negatív vizelet cukor, aceton
Lázas betegség:
Ne legyen.
Tüdő:
Mellkasnyitás terve esetén légzésfunctiós vizsgálat, normális vitálkapacitás és FEV1, dohányzási tilalom, mucolitikumok, hörgőtágítók.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A műtét előkészítéséhez ajánlott
Béltisztítás:
Műtétet megelőző délután nagyvolumenű, nem exsiccáló hashajtók ettől kezdve carentia, műtét reggelén beöntés (colon reszekció esetleges szükségessége miatt).
Antibiotikum:
Műtét előtt nem szükséges, műtét alatt egyszeri dózisban, széles spectrumú, bélflóra anaerobjai ellen is ható antibiotikum kombináció.
Anticoagulálás:
Műtét reggelétől kismolekulasúlyú frakcionált heparin származékok a postoperatív szakban folytatva a teljes mobilizáció eléréséig.
Premedicatio:
Anaesthesiológus kompetenciája. Legtöbbször műtét előtti este és reggel valamely benzodiazepin származék.

3.7.3. Műtéti érzéstelenítés
A műtét intratracheális narcosisban történik. A postoperativ fájdalom csillapítására a perioperatív szakban behelyezett epidurális kanülön keresztül adagolt 0.25%-os Marcain vagy Fentanylos Marcain (5 mg Fentanyl, 20 ml 0.25% Marcain, 25 ml 0.9% NaCl) perfúzorban (4-7ml/h) vagy bólusban, mely kiegészíthető vagy pótolható morfinnal vagy morfin-származékokkal illetve NSAID-okkal.

3.7.4. Műtét
A sebészi kezelés célja az R0 resectio, azaz a primér tumor komplett eltávolítása (tumormentes orális és aborális reszekciós szél és tumorágy), és a drainálo nyirokrendszer eltávolítása, azaz csak tumormentes nyirokcsomó maradjon vissza (Japán ajánlások szerint eggyel kiterjedtebb disszekciót javasolt végezni, mint amelyik nyirokcsomó régióban van áttét Pl: N1 nyirokcsomók érintettsége esetén D2 disszekció, N2 esetén D3 disszekció).
A kívánatos reszekciós szél Laurén intestinalis típusú carcinománál 3 cm, diffúz típusnál 5-6 cm. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a distalis harmadi intestinalis típusú carcinomát kivéve - ahol distalis subtotalis resectio végezhető - totalis gastrectomiát kell végezni. Emellett proximalis harmadi tumorok esetén a nyelőcső distalis részét is szükséges lehet reszekálni.
A gyomor nyirokelvezetése a truncus coeliacus felé konvergál. A Japán nyirokcsomóbeosztás ezt az anatómiai szituációt veszi alapul. Az I. nyirokcsomó csoport tagjai (N1) a gyomrot körülvevő érhálózattal párhuzamosan rendeződnek el (1-6-os nyirokcsomók), a II. csoport tagjai (N2) a truncus coeliacus ágrendszere mentén húzódnak, az a. gastrica sinistra mellett a 7-es, az a. hepatica communis mellett a 8-as, a truncus coeliacus mellett a 9-es a léphilusban a 10-es és az a. lienalis mellett a 11-es nyirokcsomók. A sebészeti szakirodalom bár a gyomorrák stádiumbeosztására az érintett nyirokcsomók számán alapuló TNM beosztást alkalmazza, a sebészi lymphadenectomia kiterjesztésének minősítés a japán beosztást követi. D1 nyirokcsomó disszekció esetén az N1-es nyirokcsomók kerülnek eltávolításra, ami a gyomorreszekció mellett a kis és nagycseplesz eltávolítását jelenti. D2 nyirokcsomó disszekció során emellett a bursa omentalist alkotó perito-neumlemez is eltávolításra kerül a mesocolon transversum elülső lemezével, valamint a suprapancreaticus nyirokcsomókkal. Kuratív célú reszekció esetén kívánatos a D2 disszekció elvégzése bár ezt nyugat-európai randomizált, multicentricus tanulmányok nem támasztották alá (Bonenkamp és mtsai), nem találtak túlélési különbséget a két csoportban, a morbiditás azonban, mely főleg a lép és pancreasresectióból adódott a D2 csoportban jelentősen nagyobb volt. A tanulmányokat számos, elsősorban sebésztechnikai kritika érte. Specializált centrumok, ahol morbiditásnövekedés nélkül végzik - továbbra is szükségesnek tartják a D2 disszekciót (amely nem foglalja magában feltétlenül a lép eltávolítását). A D0 disszekció mindenképp elfogadhatatlan kuratív célú műtétnél és D1-et is csak akkor lehet értékelni, ha minimum 15
nyirokcsomó eltávolításra kerül. Totális gastrectomiánál magától értetődő az 1-6 nyirokcsomók eltávolítása (D1), de subtotálisnál is törekedni kell az 1, 3-6 eltávolítására és
csak a cardiától balra eső csomók maradnak bent, ez a kisgörbületen a zsírszövet cardiáig történő eltávolításával érhető el.
A reszekció kiterjesztése rutinszerűen javasolt proximális harmadi tumoroknál a nyelőcső disztális részére és a lépre. Egyéb kiterjesztés csak direkt érintettség esetén javasolt. A proximális reszekció nem javasolt, mert D2 disszekció nem végezhető mellette és nincs bizonyítottan életminőségi előnye (III. szintű evidencia).
Többféle rekonstrukciós módszer választható reszekciót követően. Cél a postgastrectomiás szindróma mérséklése, a jobb életminőség elérése. Ennek érdekében mindenképpen kerülendők az epés reflux-szal járó megoldások, mint az oesophago-duodenostomia és az oesophago-jejunostomia dupla kaccsal, Braun anastomosissal. Alapmódszerként ajánlható a Roux-Y oesophago-jejunostomia . Biztosítja az epés reflux elkerülését, a duodenumot azonban kizárja a passzázsból. A duodenalis passzázs megtartásának elvi a jelentősége . GI hormonok termelődése, vas, kálcium felszívódása . nem vitatott, randomizált tanulmányok azonban csekély sikerrel bizonyították előnyeit (**II. szintű evidencia**). A pótgyomor-képzés szintén ajánlható, különösen jó prognózisú betegeknél, mert nagyobb kalória bevitelt biztosít, amit prospektív randomizált tanulmányokon alapuló metaanalysis (Lehnert Br J Surgery 2004) eredménye is támogat (**I. szintű evidencia**)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.7.5. Posztoperációs teendők

Fizikai aktivitás
A korai posztoperatív szaktól kezdve törekedni kell a korai, fokozatos mobilizálásra. A betegek átlagosan a műtét utáni 10-14. napon képesek elhagyni a kórházat és otthon sok pihenés és némi segítség mellett önellátásra képesek, ápolásra nem szorulnak. A fizikai erő visszanyerése egyéni, függ a fizikai adottságoktól, a postgastrectomiás szindróma tüneteinek megjelenésétől és az esetleges daganatkiújulástól. Kuratív reszekción átesett betegek közel fele, ha onkológiai kezelést nem kap, képes korábbi munkájához visszatérni egy éven belül.

Diéta
A diétás megszorításokat egyénre kell szabni. Hiba a betegektől olyan táplálékot eltiltani, amit esetleg tolerálnának, azon az alapon, hogy korábbi diétás elvek, vagy általános tapasztalatok ellene szólnak. Ha mégis általánosítani akarunk, elmondható, hogy a legtöbb gastrectomizált beteg a tejtermékeket tolerálja rosszúl valamint a fűszeres és a puffasztó ételeket, ezzel szemben a hús és tésztaféléket panaszmentesen szokták fogyasztani. A zsíremésztés, zsírfelszívódás javítására, főleg az első postoperatív években pancreas enzim készítmények ajánlhatók.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az utókezelés, gondozás feladata a daganatos betegség utánkövetése és a postgastrectomiás szindróma gondozása. Ez utóbbit a fentiekben tárgyaltuk.
A javasolható utánkövetési protokollt a táblázat tartalmazza.
Az utánkövetés során nyert információknak sajnálatos módon kevés terápiás konzekvenciájuk van. Az izolált lokális recidívát, izolált nyirokcsomó áttétet érdemes lehet eltávolítani. A májáttétek reszekciója gyomor tumor esetén kétséges, bár újabban vannak mellette szóló vélemények, a tüdőáttétek kérdése hasonlóan bizonytalan. Palliatív beavatkozásokra inkább nyílik alkalom. Epeelfolyási zavart okozó nyirokcsomó konglomerátum esetén stentelés, tumoros ascitesnél hascsapolás jöhet szóba. Bár ezekre a beavatkozásokra többnyire önként jelentkező panaszos betegeknél kerül sor. Mellékleletként nem ritka a cholelithiasis, amit az epehólyag postgastrectomiás mozgászavara hoz létre. Az R0 reszekción átesett betegek követése rendszerint sebészeti ambulancián történik. A tumormarkerek vizsgálatának csak abban az esetben van értelme, ha a műtét előtt az adott daganat az adott tumormarkere pozitív volt. Tekintettel arra, hogy a gyomorrákok viszonylag alacsony százalékban CEA, CA-19,9, FAP stb. pozitívak, a markerek rutinszerű mérése nem javasolt. Gondoskodni kell ezenkívül betegeink rendszeres parenteralis B12 vitamin beviteléről, szükség esetén vas, folsav pótlásról. A distalis reszekción átesett betegeknél a gyomorcsonk rendszeres endoscopos ellenőrzése indokolt második daganat fokozott rizikója miatt (csonk-gyomor, atrófiás gastritis). Javasolt distalis reszekció után a Helicobacter pylori jelenlétének ellenőrzése a csonkgyomorban, és pozitivitás esetén annak eradikációja, mert prospektív tanulmányok igazolják (**III. evidencia**) ennek talaján az újabb daganat kifejlődésének emelkedett gyakoriságát.

Diagnosztikai algoritmus a műtét után
A műtét után és beteg ellenőrzése során a vizsgálatok megegyeznek a kivizsgálás során szükséges vizsgálatokkal (l. 2.1.).
Képalkotói vizsgálatok a beteg követés során:
Endoscopia vagy gyomor röntgen: első két évben 6 havonta, 2-5 év között és utána 12 havonta.
EUS: gyomor röntgen vizsgálat vagy endoszkópia alapján felmerül recidíva klinikai gyanúja.
Mellkas röntgen/szsz. CT és hasi UH: első két évben 6 havonta, 2-5 év között és utána 12 havonta. Hasi CT/MR: recidíva, tumorterjedés, metasztázis klinikai gyanújakor.
Csontmetasztázis klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő.
Gerinc localisatio klinikai gyanújakor: MR
Recidíva kimutatásakor a stádium újabb meghatározása (restaging) az utolsó, tumorra pozitív follow up vizsgálat alapján történik, ill. azt kell a klinikai kép szerint szükséges vizsgálatokkal kiegészíteni.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.2. Lehetséges szövődmények

4.2.1. Műtéti szövődmények
- *Speciális sebészi szövődmények*
- *Gastrectomia késői szövődményei*

Postgastrectomiás szindróma

Tünetek	Megelőzése, kezelése
- Súlyvesztés	Napi többszöri (6-7x) étkezés, Pancreas enzim készítmények
- Dumping syndroma	Szilárd étel és folyadék bevitele külön Napi 2-3-nál több híg széklet esetén loperamid
- Anaemia	3 havonta 300-1000 µg B12-vitamin i.m. Vashiány esetén vas-folsav készítmény
- Alkáliás reflux	Reflux esetén bevonószerek, prokinetikumok

4.3. Prognózis

A gyomorrák prognózisa a daganat kiterjedésétől, agresszivitásától, bizonyos korlátok között a beteg általános állapotától valamint az alkalmazott kezelés radikalitásától függ. Multivariáns analízis egyértelmű prognosztikus faktorként igazolta a UICC stádiumot (I-IV), a nyirokcsomómetastasisok jelenlétét, a távoli áttétek jelenlétét és a műtéti radikalitást jelző R 0/1/2 reszekciót. Igazolták a vasculáris invazió, a nyirokérinvázió , a nyirokcsomóarány (pozitív/eltávolított nyirokcsomók aránya) valamint a peritonealis lavage citológiai pozitivitásának prognózist befolyásoló hatását, illetve, kemoterápia esetén az arra adott válasz mértékét igazolták a prognózis előjelzőjeként. Számos egyéb faktor prognózis befolyásoló hatását vizsgálták és igazolták, u.m. E-cadherin, p53, PCNA, c-erb-B2, Bcl-2, CEA ill. CA19-9, EGFR stb., ezek a kisebb beteganyagok azonban multivariáns analízisre nem voltak alkalmasak.
A kiterjesztett nyirokcsomódisszekció prognózist javító hatását ezidáig nem sikerült igazolni. Sebész számára legfontosabb tanulság tehát, hogy . bár elismerjük hogy a rák az egészen korai esetektől eltekintve szisztémás betegség mégis - az R0 reszekció elérése javítja a beteg prognózisát előrehaladott esetekben is.

5. Az ellátás megfelelőségének indikációi:

5.1. Outcome indikátorok
- operabilitás
- resecabilitás, 5 éves túlélés
- R0 resekciók aránya

5.2. Minőségi indikátorok

- eltávolított nyirokcsomók száma
- szövődmények gyakorisága
- varratelégtelenség
- kórházi tartózkodás ideje
- kórházi mortalitás

6. A protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek; 2. Személyi feltételek; 3. Szakmai/képzési feltételek; 4. Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Abe N., Watanabe T., Toda H. et al.: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. Am J Surg. 181: 356-361, 2001.
2. Arai K., Takahashi T., Iwasaki Y., Katayanagi S., Sasaki T.: Adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. In Santoro E., Garofalo A. eds. Gastric Cancer in the World 2003, Edizioni Scientifiche Romane, Róma 2003.13
3. Bonenkamp J. J., Hermans J., Sasako M., van de Velde C. J.: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. N Eng J Med 340: 908-914, 1999.
4. Chun Y.S., Lindor N.M., Smyrk T.C. et al.: Germline E-cadherin gene mutations . Is prophylactic gastrectomy indicated? Cancer. 92: 181-187, 2001.
5. Cushieri A, Fayers P, Fielding J. et al.: Patients survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomised controlled trial. Surgical Cooperative Group. Br J Cancer 79: 1522-30, 1999.
6. Ekstrom A.M., Held M., Hansson L. et al.: Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. Gastroenterology. 121: 784-791, 2001.
7. Hermans J., Bonenkamp J.J. et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J. Clin. Oncol. 11: 1441, 1993.
8. Horváth Ö.P., Kalmár K., Cseke L.: Aboral pouch with preserved duodenal passage .new reconstruction method after total gastrectomy. Dig Surg. 19: 261-266, 2002.
9. Huntsmann D.G., Carneiro F., Lewis F.R. et al.: Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherin mutation. N Engl J Med. 344: 1904-1909, 2001.
10. Lowy A.M., Mansfield P.F., Leach S.D., Pazdur R., Dumas P., Ajani J.A.: Response to neoadjuvant chenotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. Ann. Surg. 229: 303-308, 1999.
11. Macdonald J.S., Smalley S., Benedetti J. et al.: Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. Results if Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) American Society of Clinical Oncology 2000.
12. Matsukura N., Tajiri T., Kato S. et al.: Helicobacter pylori eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. Gastric Cancer. 6: 100- 107, 2003.
13. Melcher A.A., Mort D., Maughan T.S.: Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-oesophageal cancer. Br. J.Cancer. 74: 1651-4, 1996.
14. Schuhmacher C.P., Fink U., Becker K., Busch R., Dittler H.J., Mueller J., Siewert J.R.:Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatinum. Closing results after 5 years of follow-up.Cancer. 91: 918-27, 2001.
15. Siewert R., Fink U., Sendler A. et al.: Gastric Cancer. Current Problems in Surgery 34 (11): 837-939, 1999.
16. MacDonald S et al. N Engl J Med 345:1767-1775, 2001, Kim S, et al. Int Radiat Oncol Biol Phys. 63:1279-85, 2005.
17. Ajani JA et al. J Clin Oncol 22:2774-2780, 2004, Roth AD et al Ann Oncol 14:110-115, 2003
18. Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Cancer, 1982, 49:1771-7

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

19. Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. Cancer, 1990, 66:2324-30.
20. Hallissey MT at al. The secons British Stomach Cancer Group Trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up.Lancet, 1994,343: 1309-12.
21. Allum WH et al. A controlled, prospective randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. Brit J Cancer 1989. 60: 739-44.
22. Bleiberg H. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastrointestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. Eur J Surg Oncol 1989 15:535-43.
23. Ajani et al. Multiintitutional trial of preoperative chemotherapyin patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 2004 22:2774-80.
24. Cunningham D. et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (Abstract) J Clin Oncol 2005, 23 (16S) : 308s.
25. Kelsen et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. J Clin Oncol 1992. 10: 541-8.
26. Vanhoefer U at al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, anf fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2000. 18: 2648-57.
27. MacDonald JS et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Intern Med 198093:533-6.
28. Enzig AI et al. Phase II trial of docetaxel(Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: ECOG results of protocol E1293. Med Oncol 1996. 13:87-93
29. MacDonald JS et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastrooesophageal junction. N Engl J Med 2001. 345:725-30.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményeinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a hasnyálmirigy daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Gasztroenterológiai, Sebészeti, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A megbetegedés általános leírása:

- A hasnyálmirigy leggyakoribb daganata a rák. A mirigy retroperitonealis elhelyezkedése miatt nehezen diagnosztizálható.
- A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai a különböző hormonok nem kontrollált termelődése révén sokrétű klinikai képet okozhatnak(ún. működő aktív daganatként a hormonok fokozott felszabadulásából adódóan klinikai eltérések is megjelenhetnek
- A Patológiailag 90%-ban ductalis adenocarcinoma, és 2/3-a a pancreasfejben fordul elő.
- Retroperitonealis elhelyezkedésük miatt lappangva növekszenek, nehezen diagnosztizálhatók, a jellegzetes tünetek jelentkezésekor pedig az elváltozások 75%-a már általában inoperábilis

2.1. Kiindulási hely

- A pancreasfej-carcinoma lassan kialakuló sárgasághoz vezet. Az epehólyag megnagyobbodik, tapintható. Igen magas százalékban (60%-ban) fordul elő, ami azzal magyarázható, hogy gyakran e csoportba sorolják a periampullaris daganatokat is.
- A pancreastest daganata hátrafelé növekszik, gyorsan beszűri a ganglion coeliacumot, ezért erős hátfájdalmat okoz. A fájdalom fokozódik lefekvéskor és evés után. Kb. 20% -ban fordul elő.
- A pancreasfarok tumora legtöbbször operabilis, kb. 20%-ban fordul elő.

2.2. A primer tumor terjedésének irányai

A klinikai gyakorlatban a hasnyálmirigyráknak három stádiuma van:

- folyamat a hasnyálmirigyre lokalizált,
- a regionális nyirokcsomók infiltráltak,
- távoli áttétek mutathatók ki.

A tumor terjedése során beszűrheti a duodenumot, gyomrot, epeutakat, májat, mesenteriumot, mesocolont, jejunumot, retroperitoneumot, a regionális nyirokcsomókat, valamint a környező ereket (v. linealis, v. portae, truncus coeliacus). Ha a tumoros hasnyálmirigy környezetéhez rögzített, ez leggyakrabban az irresecabilitas jele.

3. A regionális metasztatizálás irányai

A kis- és nagycseplesz, valamint a retroperitoneum nyirokcsomói (truncus coeliacus, paraaorticus és a lép-hílus nyirokcsomói) felé. Ezek infiltráltsága gyakran az inoperabilitást jelentik.

Távoli áttét a supraclavicularis nyirokcsomókban, tüdőben, májban, csontokban jelentkezik.

4. Szöveti típus

4.1. Malignus epithelialis exocrin tumorok

4.1.1. Adenocarcinoma ductale

A pancreas eredetű carcinomák 90%-a ductus eredetű adenocarcinoma. Idősebb korban fejlődik ki, férfiakban gyakoribb. Az összes rosszindulatú daganat 85%-át teszi ki. Familiáris forma is ismeretes. Peutz-Jeghers-szindrómás betegekben és benzidinnel, valamint béta-naftilaminnal dolgozó munkásokban, diabetes mellitus mellett gyakori tumor. A leggyakrabban a pancreasfejben kialakuló tumorok sárgaságot okozva, rendszerint hamarabb diagnosztizálhatók, mint a test vagy a farok tumorai. Segíthet a szérumban az S-pan-1 és CA 19-9 antigén kimutatása. Jól, mérsékelten és rosszul differenciált, adenomatosus, cysticus, esetleg papillaris daganat. Erős fibrosis kísérheti a tumort. Gyakran csak a citológiai kép alapján

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

diagnosztizálható. Fontos marker a perineuralis infiltráló hajlam (90%). Immunohisztokémiailag EMA-, CEA- és CA 19-9 pozitív tumor.

- **Mucinosus carcinoma.** Nyáktermelő henger- és köbhám béleli a mirigyeket.
- Adenosquamosus carcinoma (mucoepidermoid vagy adenoacanthoma) rendkívül ritka.
- **Pecsétgyűrűsejtes carcinoma.** Cytoplasmaticus nyákfelhalmozódás, oldalra nyomott maggal jellemző rá. Ritka előfordulású daganat.
- Óriássejtes carcinoma. Osteoclastszerű óriássejtek a tumorban.
- Onkocytás carcinoma. Nagy eosinophil szemcsés cytoplasmájú tumorsejtekből áll.
- Világossejtes carcinoma ritka. A daganatsejtek cytoplasmájában glikogén van.

4.1.2. Laphám carcinoma

Ritka daganat.

4.1.3. Cystadenocarcinoma

Multilocularis cysticus tumor, nyákot szekretáló epitheliummal béleltek a cysták, és nemritkán a papillaris növedékeket is hasonló hám borítja.

4.1.4. Acinussejtes carcinoma

Pancreas acinusokhoz hasonló adenocarcinoma.

4.1.5. Anaplasticus carcinoma (pleiomorph sarcomatoid, vagy differenciálatlan carcinoma)

Altípusok:

Óriássejtes carcinoma. A pancreas testben a leggyakoribb, el kell különíteni a melanomától, a sarcomától és a májrák áttétektől.

Orsósejtes carcinoma. Sarcomával téveszthető össze. Epithelialis markerek alapján diagnosztizálható.

Kis kereksejtes carcinoma. Egyes tumorok neuroendocrin differenciációt mutatnak.

Óriássejtes tumor. Egyforma orsósejtekből és osteoclastszerű, sokmagvú óriássejtekből áll. Relatíve jó prognózisú. Néha tumoros mirigyeket is tartalmazhat.

4.2. Endocrin (szigetsejt-) daganatok

4.2.1. Béta-sejt-tumor (insulinoma)

Alacsony vércukorszinttel járó klinikai tüneteket okoz (Whipple-trias). Kisméretű, rendszerint solitaer daganat.

Szövettanilag solid vagy lebenyezett, mirigyképződés nincs. Inzulin mutatható ki a tumorsejtekben. 10%-ban malignus.

4.2.2. Alfa-sejt-tumor (glucagonoma)

- Malignus variáns, solitaer nagy, glukagon-pozitív daganat.
- Multiplex gyriform szerkezetű, ultrastrukturálisan típusos alfa-sejt-granulumokat tartalmaz. Csaknem mindig benignus, argyrophilia kimutatható. A tumorok glucagonoma szindrómát okozhatnak.

4.2.3. G-sejt-tumor (gastrinoma)

Zollinger-Ellison-szindrómához vezet a tumor kifejlődése. Gasztrint szekretál. Dignitása eltérő, de prognózisa rendszerint relatíve jó.

4.2.4. VIP-termelő tumor (vipoma)

Koleraszerű szindrómával társul a daganat kialakulása, amit a vazoaktív intestinalis peptid (VIP) okoz. G-sejt tumorhoz hasonló szerkezetű. Kalcitonint, HCG-t, PP-t tartalmazhat.

4.2.5. Delta-sejt-tumor (somatostatinoma)

Nem funkcionáló, néha psammomatesteket is tartalmazó daganat.

4.2.6. PP-t (pancreas polipeptid) termelő tumor

ritka.

4.2.7. Carcinoid tumor

Valószínűleg a Kultschitsky-sejtekből indul ki. Erős argentaffinitása van. Carcinoid szindrómát okozhat.

4.2.8. Kissejtes carcinoma

A tüdő kissejtes rákjához hasonló, ritka daganat.

4.2.9. Multiplex endocrin adenomatosis (MEA)

Autoszomális dominanciával öröklődő betegségcsoport.

Típusai:

MEA I típus (Werner-szindróma). Hypophysisadenoma, pancreas G-, béta-, VIP- és alfa-sejt tumora és parathyreoidea (fősejt hyperplasiája), hyperparathyreoidismus. Zollinger-Ellison-szindróma, acromegalia és hypopituitarismus lehet a legfontosabb következménye.

MEA II (IIa) típus (Sipple-szindróma). A pajzsmirigy „C”-sejt hyperplasiája és medullaris carcinomája, mellékvese pheochromocytoma, mellékpajzsmirigy fősejt-hyperplasia.

MEA III(IIb) típus (Gorflo-szindróma). Pajzsmirigy medullaris rákja, mellékvese-pheochromocytoma, nyálkahártya-ganglioneuroma, polyposis colontos, emésztőrendszer-ganglioneuromatosis stb.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.3. Nem epithelialis malignus daganatok

4.3.1. Lymphoid tumorok

A malignus lymphoma, plasmocytoma részjelensége

4.3.2. Mesenchymalis daganatok

- A sarcoma ritka.
- Malignus fibrosus histiocytoma

4.3.3. Choriocarcinoma

Ritka.

4.4. Különleges daganatok

4.4.1. Teratomák

4.5. Áttéti daganatok

5. Várható biológiai viselkedést tényezők

5.1. TNM-beosztás

A daganat makroszkópos kiterjedését, a helyi és távoli metastasisok létét és méretét a TNM-beosztás tükrözi. A klasszifikáció csak az exocrin pancreas rákjaira érvényes.

T-primer tumor

TX	A primer tumor nem ítélhető meg.
T0	Nincs kimutatható tumor.
T1	A tumor a pancreas területére korlátozódik , < 2cm
T2	A tumor a pancreas területére korlátozódik , < 2cm
T3	A tumor a pancreason túlra terjed, az axis coeliaca vagy az a.mesenterica sup.befogása nélkül
T4	A tumor befogja az axis coeliacat vagy az a.mesent. sup.-t

N-regionális nyirokcsomók

NX	Regionális nyirokcsomó nem ítélhető meg.
N0	Nincs nyirokcsomó-érintettség.
N1	Regionális nyirokcsomó-érintettség.

M-távoli áttét

MX	Távoli áttét nem igazolható.
M0	Nincs kimutatható távoli áttét.
M1	Klinikailag kimutatható távoli áttétek.

5.2. Stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium IA	T1	N0	M0
Stádium IB	T2	N0	M0
Stádium IIA	T3	N0	M0
Stádium IIB	T1,T2, T3	N1	M0
Stádium III	T4	bármely N	M0
Stádium IV	bármely T	bármely N	M1

6. Kockázati és kiváltó tényezők:

Gyakoribb a dohányzók, illetve az alkoholt rendszeresen fogyasztók között.

6.1. Genetikai háttér:

Az adenocarcinoma sporadikusan alakul ki, a multiplex endokrin neoplasia (MEN-1 tipus) szindromaként autoszomalis, dominansan öröklődő daganatként jelenik meg.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

7. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

A karcinómák között a pancreastumor a 4. leggyakoribb halálok. Az utóbbi évtizedekben előfordulása gyakoribbá vált. A diagnózis után a betegek 90%-a egy éven belül meghal, de az évet túlélők csak az operált betegek közül kerülnek ki. Az 5 éves túlélés az elmúlt 40 év alatt 1%-ról 13%-ra emelkedett.

Az exocrin pancreas tumorok 85%-a ductalis adenocarcinoma, amelyek több mint 80%-a a pancreas fejre lokalizálódik. Metastasis képző hajlama igen nagy, kuratív célból végzett műtéteknél is mintegy 80%-os nyirokér és 70%-os perineurális invázió mutatható ki.

8. Jellemző életkor és nem

Gyakoribb 50 és 70 év között.Férfiakban gyakoribb mint nőkben.

9. Panaszok, tünetek, általános jellemzők:

Epigastrialis fájdalom, fogyás, esetenként icterus.

II. Diagnózis

1. Anamnézis

Valószínű a pancreastumor kapcsolata az anamnézisben szereplő krónikus pancreatitisszel és a magas zsírtartalmú étrenddel, alkohollal és dohányzással.

2. Fizikális vizsgálatok

- A beteg fizikális vizsgálata: különösképpen korai állapotban tünetszegény, specifikus vizsgálati jelek nincsenek.
- Ezért a vizsgálatok első sorozatában kiterjedt biokémiai laborvizsgálatokra kerül sor.

3. Kötelező (minimalisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok,

3.1. laborvizsgálatok

Tumormarker-vizsgálat: néhány tumorasszociált antigén- (TAAs) vizsgálat gyakran használt módszer a diagnosztikában és a pancreaskarcinómás betegek követésében. A carcinoembryonalis antigén (CEA) és a karbohidrát antigén (CA 19-9) adják a leghatásosabb diagnosztikus lehetőséget, pancreastumornál 70%, illetve 80%-ban emelkedett értékeket mutatnak.
Az endokrin daganatok diagnozisához: Inzulin provokációs test (nagy specificitás és szenzitivitas), C-peptid, chromogranin, calcitonin, gastrin, neuron sepcificus enoláz, PTHrP, ACTH, VIP, 5-HIAA, GH, IGF-1.

3.2. Képalkotó vizsgálatok

- A noninvazív vizsgálati technika hatásfoka - a jelentős fejlődés ellenére is - különösen korai megbetegedésnél elégtelen.
- **Ultraszonográfia:** pancreasdaganat esetén többnyire az első választott vizsgálat. Szenzitivitása 70%, specificitása 95% körüli. Color-Doppler-vizsgálatokkal az erek esetleges érintettsége vizsgálható.
  - A daganat stádiummeghatározására nem igazán alkalmas.
  - Az ultraszonográfia segíthet a további diagnosztikus út kiválasztásában.
- **Komputertomográfia (CT)**: a második választandó műszeres vizsgálat az UH után. (Kivéve, ha a betegnek icterusa van, mert ilyenkor az UH után ERCP következik.)
  - Szenzitivitása 80%, specificitása 95% körüli.
  - A 2 cm-nél nagyobb elváltozásokat jól kimutatja.
  - Kimutatja az esetleg malignus cystát.
  - Megmutatja a daganatos obstrukció okozta tágult pancreasvezetéket vagy a kalcifikálódott szűkült-tágult szakaszt, mely elsősorban krónikus pancreatitisre lehet jellemző (de ez az állapot is lehet malignus malformáció kiindulása).
  - Jól használható az operabilitás elbírálására staging felállítása során.
  - Megmutatja, ha az elváltozás már nem reszekálható, ilyenkor további megerősítés nem szükséges. A reszekabilitás kimondása viszont bizonytalan lehet a fals negatív képek miatt.
- **Magnetic resonance imaging (MRI):** hatásos vizsgálat a pancreasbetegségek diagnosztikájában.
- Különösképpen választandó vizsgálat lecsökkent vesefunkciónál vagy jódérzékenység (kontrasztanyag!) esetén.
- A kisebb, szervdeformitással még nem járó eseteknél is mutathatja az elváltozást és segítheti a vezetett biopsziás mintavételt.
- Különösen ajánlott vizsgálat megnagyobbodott pancreasfej esetén, ahol CT-vel nem lehetett véleményt formálni az elváltozásról.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- **Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP):** kiemelten fontos vizsgálat sárgasággal együtt járó állapotokban. Ez a noninvazív technika pontos információt ad a máj és a pancreas parenchyma állapotáról, az intrahepaticus és intrapancreaticus vezetékek tágasságáról, kontrasztanyag alkalmazása nélkül!
- **Endoszkópos retrograde cholangiopancreato-graphia (ERCP):** szenzitivitása 94%, specificitása 97-100%. Az elsődleges cél a duodénum és az ún. periampullaris régió vizsgálata, az epe- és pancreasvezetékek ábrázolása. A másodlagos cél a biopsziás, ill. citológiai mintavétel.
- **Ultrahang-, CT- vagy MRI-vezérelt aspiráció, illetve tűbiopszia:** 83%-os szenzitivitást és 99%-os specificitást tud mutatni.
- **Endoszkópos ultraszonográfia:** magas szenzitivitású és specificitású vizsgálat a fokális pancreaselváltozások megítélésében.

- Akkor célszerű választani, ha a CT, MRI és az ERCP bizonytalan eredményt ad. (A krónikus pancreatitis és malignus daganat differenciál diagnosztikájában önmagában ez a módszer sem ad biztos választ.) Javíthat az eredményen az EUS-vezérelt aspiráció vagy finomtű-biopszia.

III. Gyógykezelés

1. Gyógyszeres kezelés

Kiegészítő/Alternatív gyógyszeres kezelés

- **A radioterápia és a kemoterápia** önmagában gyakorlatilag hatástalan.
  - Az 5-fluorouracilt is tartalmazó kemoterápiás kombinációkkal csak 20-25%-os „respons-rate" érhető el a pancreastumoros metasztázis kezelésében.
  - A radioterápia 5-fluorouracil adásával kiegészítve, nem reszekálható, jó általános állapotú (ECOG 0-1) betegeknél javítja a túlélést. (II.evidencia)
  - Kompletten reszekált betegeknél az adjuváns 5FU alapú kemoradiáció eredményei ellentmondásosak. Régebbi klinikai vizsgálatok szerint előnyös, míg az újabb vizsgálatok alapján nem javítja a túlélést. Az újabb vizsgálatok eredményét azonban azok rossz minősége miatt nem fogadják el. További randomizált vizsgálatok eredményei folyamatban vannak. Ezért a terápiás ajánlások továbbra is fenntartják az adjuváns kemoradiáció lehetőségét, a műtétből hamar felépült, jó általános állapotú betegnél. (evidenica II. szintű)
  - Preoperativ kemoradiáció: Retrospektív adatok ara mutatnak, hogy a preoperativ kemoradiáció növelheti az R0 rezekció arányát. (III. szintű evidencia)

- **Intraluminalis brachytherapia** (irídium 192) (esetleg külső sugárkezeléssel kombinálva) nem reszekálható daganatoknál hasznos kezelési forma lehet.

2. Sebészeti kezelés

Ellátási szint: I. tipusú Sebészeti Osztály

Műtéti indikáció

A betegség korai és gyors progressziója miatt az esetek mintegy 20%-ában van esély reszekciós műtétre. A reszekciót - az esetek többségében - az áttétképződés és a vascularis invázió akadályozza meg.

Műtét

- **Pancreaticoduodenectomia (Whipple-műtét):** (a pancreasfej, duodénum, az epehólyag, a distalis közös epevezeték és az aboralis gyomorrész eltávolítása; rekonstrukció: gastrojejunostomia, choledochojejunostomia, pancreaticojejunostomia) a leggyakrabban végzett, standard műtét a pancreasfej adenocarcinoma potenciálisan kuratív kezelésében.
  Reszekabilitás: nincs távoli metasztázis, a daganat nem érinti a porta hepatist, nem infiltrálja a vena portae-t, illetve az arteria mesenterica superiort.
- **Pylorusmegtartásos Whipple-műtét:** a táplálkozással kapcsolatos posztoperatív problémák (súlyvesztés, hasmenés, dömpingszindróma) elkerülésére, illetve mérséklésére választható ez a műtét. (A lymphadenectomia ezekben az esetekben kevésbé radikális, de úgy tűnik, hogy ennek nincs hatása a túlélési esélyre.)
  Az operatív mortalitás 5-15% között van. A szövődmények gyakorisága viszonylag magas. A loco-regionális kiújulást 25-67% között adják meg.
- **Totális pancreatectomia:** előnye a fokozottabb radikalizmus (a daganat multicentricitása 40% is lehet), és nem fordul elő a pancreasvezetékkel készült varratelégtelenség. Ennek ellenére hosszabb túlélést nem sikerült elérni, és a posztoperatív diabétesz fokozott gondokkal járt.
  - Ajánlott, ha a reszekciós felszínen daganat van, és ha a mirigyállomány túl „puha" a biztonságos anasztomózis készítéséhez.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- **Palliatív műtét** a leggyakoribb kezelési forma.
  - Obstruktív sárgaságnál cholecysto/choledocho-jejunostomia Roux-formációval.
  - Tumoros gyomorürülési zavar megoldására gastrojejunostomia. (Ez indokolt lehet profilaktikus megoldásként a sárgaság miatt végzett műtétnél is.)

Jelenleg - radikális sebészeti megoldás után - az általános túlélés 12-20 hónap, az 5 éves túlélésre vonatkozó adatok pedig 5-13,5% közöttiek.

3. Nem daganatellenes (palliativ) beavatkozások:
ERCP-, PTC-stent(ek)
(műanyag, öntágulós fémhálóból készült eszközök)

- Az ERCP-, PTC-stent(ek) alkalmazásával összekapcsolva nem reszekálható eseteknél legalább olyan hatásos palliációt nyújthat(nak), mint a sebészi megoldás. Átjárható duodénumnál a választandó eljárás, mert kisebb mortalitással-morbiditással, rövidebb kórházi tartózkodással jár. A stent bevezethetőségi valószínűsége eléri a 90%-ot. A „nyitva maradás" valószínűsége fémstent alkalmazásánál hosszabb.

IV. Rehabilitáció

Gyógytorna, fizikai kondició javítása.

V. Gondozás

A betegek rendszeres postoperatív ellenőrzése elengedhetetlen. Az ellenőrzés labor, hasi ultrahang kontrollokból, és speciális a daganatra jellemző kiegészítésekből áll.

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai:

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

2. A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkö-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

vetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progressziv ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 2004;91:1410-1427
2. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. Gut 1989;30:1132-1135
3. Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W, Büchler MW. Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. Dig Surg 1999;16:327-336
4. Bramhall S, Dunn JA, Neoptolemos JP. Epidemiology of pancreatic cancer. In The Pancreas, Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke D, Neoptolemos JP, Russel RC (eds), vol. 2. Blackwell Scientific: Boston, 1998;889-906
5. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant
6. chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment
7. variables and survival duration. Ann Surg Oncol 2001;8(2):123-132.
8. Boz G, De Paoli A, Innocente R, et al. Radiotherapy and continuous infusion 5-fluorouracil in patients with nonresectable pancreatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:736-740
9. Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. Br J Surg 2000;87:883-889
10. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339.
11. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR et al.: Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume: toward the end of completion pancreatectomy. Ann Surg 2000;232:786-795
12. Friess H, Beger HG, Sulkowski U, Becker H, Hofbauer B, Dennler HJ. et al.: Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. Br J Surg 1995;82:1270-1273
13. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. Dig Surg 2002;19:138-146
14. Hennig R, Tempia-Caliera AA, Hartel M, Büchler MW, Friess H. Staging laparoscopy and its indications in pancreatic cancer patients. Dig Surg 2002;19:484-488
15. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg 1995;169:71-77.
16. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, respectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:317-323.
17. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P. et al.: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. J. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:252-261
18. Howes N, Neoptolemos JP. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. Gut 2002;51:765-766
19. Ihse I, Anderson H, Andrén-Sandberg A. Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? World J Surg 1996;20:288-294
20. International Agency for Research on Cancer W. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Press: Lyon, 2001

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

21. 14. Isla AM, Worthington T, Kakkar AK, Williamson RC. A continuing role for surgical bypass in the palliative treatment of pancreatic carcinoma. Dig Surg 2000;17:143-146
22. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.
23. Kásler M. (szerk.) Onkoterápia irányelvei.B+V.Lap és Könyvkiadó Kft. Budapest, 2001.
24. 15. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 1999;230:776-782;
25. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J et al.: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective, randomized trial. Ann Surg 1999;230:322-330
26. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A, Sauter PK et al.: Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? Ann Surg 1996;223:718-725
27. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between palorus-preserving and standard pancreatoduodenectomy. Br J Surg 1999;86:603-607
28. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P et al.: Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. Ann Surg 1997;226:632-641
29. Mehta VK, Poen JC, Ford JM, et al. Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. Am J Clin Oncol 2001;24:155-159.
30. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. Cancer 1981;48:1705-1710 (GITSG trial)
31. Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, Di Candio G, Pietrabissa A, Sbrana F. et al.: Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. Surgery 1997;122:553-566
32. Mukaiya M, Hirata K, Satoh T, Kimura M, Yamashiro K, Ura H. et al.: Lack of survival benefit of extended lymph node dissection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: retrospective multi-institutional analysis in Japan. Wold J Surg 1998;22:248-252
33. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-1210
34. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG end the Italian Study Group. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Br J Surg 1994;81:265-269
35. Pedrazzoli P, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C et al.: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 1998;228:508-517
36. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andrén-Sandberg A, Fernandez-Cruz L, Henne-Bruns D. et al.: A surgical and pathological based classification of resection of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. Dig Surg 1999;16:337-345
37. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. J Gastrointest Surg 2000;4:443-452
38. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg 2002;236:17-27
39. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM et al.: Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. Br J Cancer 1999;80:1830-1837
40. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1997;15:928-937.
41. Sulyok Z., Pápai Zs., Petrányi J., Somogyi A., Zalay Zs. : A pancreas rosszindulatú daganatai in: Kásler M. (szerk.) Onkoterápia irányelvei.B+V.Lap és Könyvkiadó Kft., Budapest, 2001.238-247.
42. Tran K, Smeenk H, van Eijck C, Kazemier G, Hop W, Greve J et al.: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a randomised, multi-centre study of 170 patients with pancreatic or periampullary tumours. Ann Surg 2004;(in press)
43. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, Hansen PD. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. Ann Surg 2003;237:86-93
44. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA. et al.: Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreatoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. Ann Surg 1993;218:229-238
45. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA et al.: Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized, placebo-controlled trial. Ann Surg 2000;232:419-429

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

46. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK et al.: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized control trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002;236:355-368
47. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA. et al.: A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995;222:580-588
48. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, van Geenen RC, Hesselink EJ, Breslau PJ et al.: The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer:a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. Ann Surg 2003;238:894-905

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részlet-kérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a here daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A szakmai ajánlások leírása

2.1. Általános elvek

Hazánkban a 15-35 év közötti fiatal felnőttkorban a leggyakoribb solid tumor. Az összes daganat ~ 1%-a.

Rosszindulatú heredaganat előfordulása és mortalitása Magyarországon 2001-2006. között (Magyar Rákregiszter adatai alapján)

	2001.	**2002.**	**2003.**	**2004.**	**2005.**	**2006.**
Esetszám	579	618	617	594	642	654
Ráta (100.000 férfira vonatkoztatva)	10,8	11,6	11,6	11,2	12,1	12,4
Halálok (esetszám)	47	42	56	64	42	

Magyarországon 1979. decemberétől - a cisplatin-bázisú terápia bevezetésétől - számított 10 év után a csírasejt tumorban meghaltak éves halálozása a felére csökkent. A csírasejt típusú heredaganatok az összes heredaganat 94%-a. Ezek mindegyike malignus tumor és három életkorban halmozódik:

- csecsemő és kisgyermekkorban (főleg érett teratoma és Yolk-zsáktumor)
- fiatal felnőttkorban 15-35 év között (főleg non-seminoma)
- 40-60 év között (elsősorban seminoma)

A csírasejt típusú heredaganatok incidenciája folyamatosan nő, az utóbbi 20 évben csaknem megduplázódott. A nem-seminoma csírasejt tumorokban a szérum-tumormarkerek (AFP, ß-HCG) gyakran emelkedettek, melyeknek fontos szerepük van a diagnózis felállításában, a betegség stádiumának meghatározásában és a terápia nyomonkövetésében, valamint prognosztikai értékük is van.

A csírasejt daganatok kemo-, (seminoma + nem-seminoma) és radioterápiára kiemelten érzékenyek (seminoma), így helyesen megválasztott és vezetett komplex daganatellenes kezelés mellett a potenciálisan gyógyítható rosszindulatú daganatok egyik modellje lett.

A továbbiakban a felnőttkori heretumorokkal és ezen belül is elsősorban a csírasejt eredetű daganatokkal foglalkozunk részletesen.

2.1.1. Kiindulási hely

A daganatos rezisztencia kezdetben a here felső-, alsó pólusában, vagy középső harmadában jelenik meg, de előrehaladottabb esetben az egész herét elfoglalja. Retinált herében gyakrabban fejlődik ki (10-65%), de heredysgenesis és atrophia esetén is gyakoribb. Szinkron vagy aszinkron bilateralis tumort 3-7%-ban találtak, ezek közül utóbbi a gyakoribb. A csírasejt daganatok ~1%-a extragenitális eredetű. Az extragenitális csírasejt tumorok leggyakrabban a retroperitoneumból (az összes primer retroperitonealis tumor 10%-a), majd a mediastinumból (az összes primer mediastinalis tumor 2-6%-a), a corpus pinealéből és a suprasellaris területről (primer intracranialis tumorok 5%-a), és ritkábban más szervekből is kiindulhatnak. Az extragenitális csírasejt tumorokat rosszabb prognózisúnak tartják, mivel sokkal későbbi stádiumokban fedezik fel, a betegek ilyen állapotban kerülnek kezelésre és a terápiára kevésbé reagálnak. Sokszor speciális megítélést igényelnek.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.2. A primer tumor terjedésének irányai

A tumor beszűri a rete testist, a tunica albugineát (tunica vaginalist), mellékherét, sőt átterjedhet a scrotum bőrére is. Elhanyagolt esetben bűzös, kifekélyesedő scrotalis konglomerátumot is képezhet. Per continuitatem eléri és ráterjed a funiculus spermaticusra, azt végig beszűrheti, előrehaladott esetekben akár 2-3 cm-re is megvastagodhat. A funiculus és a canalis inguinalisban jól tapinthatóvá válik.

2.1.3. Regionalis metasztázis irányai

A seminoma és teratoma típusú csírasejt daganatok leginkább a nyirokutakon keresztül képeznek metastasisokat, az embrionális és Yolk-zsák típusú tumorok korán adnak nyirokcsomóba és haematogénen áttétet. A choriocarcinoma haematogén úton rendkívül gyorsan terjed. Bal oldali heretumornál az első nyirokcsomó régió az artéria renalis és az aorta közötti szögletben található. Jobb oldali tumoroknál ez az első praedirectios régió az interaortacavalis terület. Előrehaladottabb esetekben a nyirokutat követve a bal subraclavicularis régióban megjelenő Wirchow-, majd a mediastinalis nyirokcsomók következnek.

A tumorral azonos oldali inguinalis herniotomia vagy orchidopexia kivételével az inguinalis, iliacalis, perivesical nyirokcsomó érintettség már az előrehaladottabb III/A. stádiumot jelent, mivel a heretumornak nem ez a régiója.

2.1.4. A heredaganatok szövettani szerkezete

A csírasejtes tumorok osztályozása	**WHO**
A) Praecursor elváltozások	
B) Azonos szövettani típusú tumorok	
1. Seminoma	Seminoma
2. Spermatocitás seminoma	Spermatocitás seminoma
3. Embrionális carcinoma	Embrionális carcinoma
4. Yolk-zsák tumor	
5. Polyembrioma	Polyembrioma
6. Teratoma	Embrionális carcinoma
a) érett teratoma	és teratoma (teratocarcinoma)
b) éretlen teratoma	
c) teratoma malignus területekkel	teratoma
7. Trophoblastos tumorok	érett
Choriocarcinoma	éretlen
a) tiszta	malignus transzformációval
b) kevert	choriocarcinoma
c) placentális implantációs tumor	Yolk-zsák tumor

C) Tumorok többféle szövettani típussal

A diagnózisban valamennyi komponenst le kell írni és a komponens arányát meg kell becsülni.

2.1.4.1. Praecursor elváltozások

Intratubularis csírasejtes (germinalis sejtes) neoplasia (IGCN)
(szinonimák: in situ carcinoma, testicularis intraepithelialis neoplasia)

80%-ban invazív tumorok mellett fordul elő. Testicularis tumorok mellett a contralateralis herében 5%-ban diagnosztizálható. Valamennyi postpubertalis csírasejtes tumor IGCN-el társul. Bár általában a seminiferosus tubulusokra lokalizált, a rete testisre is ráterjedhet, pagetoid formában. Intersex állapotokban, criptorhismusban is előfordul. Nemzőképtelen állapotok 1,1%-ban figyelhető meg. Diagnózisa fontos, mert gyakran a tumor kialakulás első fázisát jelenti.

A/ IGCN osztályozatlan (nem osztályozható)

A semiferosus tubulus bázisán atypusos csírasejtek jelennek meg a nem naoplasticus csíra- és sertoli sejtek mellett. A lamina propria hyalinizált, megvastagodott. Az atypusos elemek glycogen gazdag cytoplasmával és PLAP, CD117 (c-Kit) pozitivitással rendelkeznek, és a seminoma sejtjeire emlékeztetnek. A proliferációk (nem osztályozható) jelölése arra utál, hogy a sejtek nem elkötelezettek egy speciális tumor típusra. Diffúz vagy fokális kialakulás lehetséges, p53 expresszió is jellegzetes. A normál csírasejtre jellemző RB? (RNS-kötő motif) protein is hiányzik. FHIT expresszó nincs. NKX3, 1 (a homeoboxgen) expresszió is eltűnik, ha az invazív tumorrá válás megindul.

B/ IGCN extratubularis kiterjedéssel

Az atypusos csírasejtek interstitialis (mikroinvazív) komponense alakul ki, a sejtek az intratubularis elemekhez hasonlóak. Az intratubularis proliferációk invazív tumorrá alakulását a p21 elvesztése és mdm2 expressziója kíséri.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

C/ Intratubularis seminoma
A seminoma sejtek teljesen kitöltik a tubulusokat, elfoglalva a Sertoli és normális csírasejtek helyét. Három formáját különítik el: klasszikus-, spermatocytás-, trophoblastos-óriássejtes típust.

D/ Intratubularis embryonalis carcinoma
Embryonalis carcinoma sejtek töltik ki a tubulusokat, centrális necrosis gyakori.

E/ Az IGCN egyéb formái
Intratubularis Yolk-zsák tumor vagy choriocarcinoma.
A tubulusok necroticus, vagy elmeszesedett tumor masszákat is tartalmaznak. A malignus csírasejtes tumorokban a tumorsejtek eltűnhetnek, „burned-out" stádium.

2.1.4.2. Azonos szövettani típusú tumorok

2.1.4.2.1. Seminoma
A csírasejtes tumorok 35-71%-át teszi ki. A 40-50 éves férfiakban a leggyakoribb, de fiatalabb korban is kialakulhat. A here rendszerint megnagyobbodik, akár a normális méret tízszeresére is. Makroszkóposan a tumor szürkésfehér, esetleg lebenyezett homogén metszlappal rendelkezik. Az esetek 8%-ban a tokra, a herezacskóra, a mellékherére stb. terjed rá. Mikroszkóposan a típusos seminoma általában egyforma, nagyméretű, kerek vagy sokszögletű határozott sejthatárral rendelkező elemekből épül fel. A cytoplasma világos vagy finoman szemcsés, nagy mennyiségű glycogent, ritkán lipideket tartalmaz. A gömb alakú sejtmagokban rögös-szemcsés chromatin van és 1-2 nagy nucleolus. Mitózis ritka. A sejtek kötegeket, lobulusokat alkotnak, ritkán cribriform vagy tubularis elrendeződésűek.
A gyér fibrovascularis stroma lymphocytákkal, ritkán eosinophilekkel beszűrt, esetleg granulomatosus reakcióval. Néha a felszaporodott stroma collagen rostos, gyakran hyalinizálódott kötőszöveti nyalábokból áll. Egyes esetekben syncitiotrophoblastok láthatók a tumorban. Tumor-óriássejtek és Langhans típusú óriássejtek is előfordulnak.
Tumormarkerek: Pozitív az esetek 90%-ában PLAP antitestekkel. HCG csak az óriássejtekben pozitív. A tumor AFP negatív és cytokeratint sem tartalmaz, ez különíti el határesetekben az embryonalis carcinomától. Magas molekulasúlyú keratin, EMA és CD30 negatív. CD117 (c-Kit), LDH, Vimetin, Ferritin Ki-A10 (csírasejt nukleáris atnigén), angiotensin I. expresszió van. 40%-ban K-ras, 25%-ban p53 mutáció mutatható ki.

2.1.4.2.2. Spermatocitás seminoma
A seminomák kb. 9%-át képezi, 40 éves kor felett fordul elő a leggyakrabban. Tünetszegény daganat. Metszlap sárgás, esetleg mucinosus, szivacsszerű cysticus területek is előfordulnak.
A parenchyma 3 sejttípusból áll:
a) Közepes méretű kerek eosinophil cytoplasmájú, kerek maggal rendelkező tumorsejtek.
b) Nagy mono-binuclearis vagy trinuclearis óriássejtek.
c) Kisméretű basophil lymphocytaszerű sejtek, basophil maggal, keskeny eosinophil cytoplasmával, ez a leggyakoribb forma
A sejtmagok csigavonalú vagy filamentosus alakúak is lehetnek. Mérsékelt számban mitózisok láthatók. A cytoplasmában glycogen nincs. A gyér stromában nem látható lymphocytás beszűrtség, granulomatosus reakció is hiányzik. SCPI (Synaptomenalis complex protein 1) expresszió.
Relatíve jóindulatú forma, ritkán azonban dedifferenciált sarcomával társul.
Tumormarkerek: PLAP egyes tumorsejt csoportokban kimutatható. HCG és AFP negatív.

2.1.4.2.3. Anaplasticus seminoma (seminoma atypusos jelleggel, seminoma magas mitotikus indexxel)
Nagy nagyítású látóterenként >6 mitózi, korai rákos átalakulással. Agresszívabb klinikai lefolyás. Mag hyperkromázia, mag méret nagy, pleiomorphia, bőséges necrosis van.

2.1.4.2.4. Seminoma syncytio trophoblast óriássejtekkel
A klasszikus seminomák 10-20%-át teszi ki. Izoláltan vannak syntitialis csoportként elhelyezkedő óriássejtek, körülöttük bevérzésekkel. Az óriássejtekben HCG mutatható ki, a többi alcsoportnál agresszívabb tumorféleség.

2.1.4.2.5. Seminoma Yolk-zsák elemekkel
A seminomában Yolk-zsák szerű struktúrák vannak hyalin gömbökkel és AFP pozitivitással. Magas szérum AFP szint esetében seminomás betegekben feltételezhető, hogy nem-seminomás komponens van az elsődleges vagy áttéti tumorban. Elkülönítendő a kombinált tumoroktól a klasszikus seminoma és a NSGCT keverékétől. A két komponens élesen elkülönül.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.4.2.6. Emryonalis carcinoma

Tiszta embrionális hererák ritka. A csírasejtes tumorok 3-4%-át teszi ki, de gyakran 40%-ban más tumorokkal együtt fordul elő. Leggyakoribb a 30 éves férfiakban. Kisméretű, rendszerint a rete testis közelében elhelyezkedő daganat. Metszlap szürkés-fehér, finoman szemcsés, esetleges bevérzésekkel és elhalásokkal. Szövetileg a tumor parenchyma változó nagyságú és elrendeződésű, embryonalis jellegű epithelialis sejtekből épül fel, nincsenek éles sejthatárok. A homogén cytoplasma amphophil vagy vacuolizált. A sejtmag ovális vagy kerek, szabálytalan vékony maghártyával, a sejtmagban is előfordul vacuolizáció, valamint egy vagy több nucleolus. Gyakran fedik egymást a sejtmagok. Mitotikus alakok gyakoriak. A tumorsejtek solid kötegeket, lobularis, tubularis, papillaris szerkezetet alkothatnak. A gyér stroma oedemas lehet, fibrosis és hyalinizáció is előfordul, néha erősen cellularis sarcomatosus jelleggel.

Tumormarkerek: Mono- vagy multinukleáris óriássejtek, syncitiotrophoblastok jelenléte miatt gócos HCG pozitivitás előfordulhat. Elszórtan egyes sejtek AFP pozitivitást mutatnak, főleg ha Yolk-zsák elemek is vannak a daganatban. Cytokeratin pozitivitás is jellegzetes. CK19 és magas molekulasúlyú formák, CD30 pozitív, CD117 negatív.

2.1.4.2.7. Yolk-zsák (endodermalis sinus) tumor

A csecsemők és gyermekek leggyakoribb heretumora, amely gyermekkorban relatíve jóindulatú. Tiszta forma, felnőttekben ritka. A here megnagyobbodott. Metszlap homogén, sárgás-fehér, lebenyezett, mucinosus vagy zsíros is lehet.

Szövettanilag a tumor kisméretű primitív sejtekből épül fel, amelyek típusosan laza vacuolizált hálózatot vagy anastomizáló tubulo-acinusos strukturákat alkotnak. A tumorsejtek egyformák, kerekek vesicularis vagy hyperchrom magokkal. A sejtmag lehet megnyúlt vagy orsó alakú is. A kevés cytoplasma vacuolizált, PAS pozitív diasztaze rezisztens, hyalin göböket is tartalmazhat. Zsír és glycogén is előfordul. Perivascularisan a sugarasan elhelyezkedő daganatsejtek ún. Schiller-Duval testeket alkotnak. A gyér stroma laza oedemas, cellularis, vagy hyalinizált.

Tumormarkerek: A tumorsejtek több mint 90%-a anti AFP pozitivitást ad. Egyes sejtek PLAP-val reagálnak. HCG, HPL és SPI negativitás jellemző. CK pozitívitás, GATA-4 pozitivitás, RUNX3 gén expresszió és aneuploid DNS tartalom a jellemző.

2.1.4.2.8. Polyembrioma

Ritka tumor, amely 2 hetes embriót utánoz ammioticus és choriális üregekkel, amelyet laza trophoblastos elemek, extra embrionális mesenchyma vesz körül. Gyakran csak egy lemez, egy üreg és Yolk-zsák elemek láthatók. Embryoid testek leggyakrabban teratomában és kevert tumorokban vannak, tiszta formában nem fordulnak elő. Diffúz embryoma neuroblastoma perifériás neuroectodermalis tumorok.

Tumormarkerek: A sejtek és a syntitiotrophoblast gyakran HCG pozitív, AFP pedig a yolk-zsák elemekben mutat festődést.

2.1.4.2.9. Throphoblastos tumorok

2.1.4.2.9.1. Choriocarcinoma

Tiszta és kevert formája van. A tiszta choriocarcinoma rendkívül ritka, 20-30 éves korban fordul elő. A tünetek szegényesek, a here nem vagy alig nagyobbodik meg. A vérszérum HCG szint rendszerint 1000 IE felett van. A tumor szürkés-fehér, a bevérzések következtében feketés vörös sárgás foltozottsággal, lehet cysticus is. Mikroszkóposan a tumor 2 sejttípusból áll, ún. syntytiotrophoblastokból és cytotrophoblastokból. A syntitiotrophoblast nagy, sok maggal rendelkező óriássejt, a magok hyperchromak, szabálytalan alakúak, a cytoplasma eosinophil vagy amphophil, gyakran vacuolizált. Lehet orsó alakú is, egy, nagy hyperchrom szabálytalan maggal. A cytotrophoblastok egyforma, közepes méretű sejtek, amelyek szorosan egymás mellett helyezkednek el. A cytoplasma világos. Határozott sejthatárok mellett kerek, egyforma, középnagy vasicularis magjuk van. Ritkán monofázisos choriocarcinoma alakul ki, amely csak cytotrophoblastból épül fel.

Tumormarkerek: HCG és cytokeratin EGFR pozitivitás a syntitiotrophoplastokban, sok sejtben HPL, SPI és PLAP pozitivitás van. AFP negativitás jellemző a tumorra.

Kórlefolyása agresszív, gyorsan ad szervi és agyi áttéteket. A choriocarcinoma más csírasejtes tumorokkal együtt gyakran fordul elő.

2.1.4.2.9.2. Trophoblasticus placentalis inplantatios tumor

Mononukleáris sejtekből áll, a cytoplasma eosinophil, gyakran vacuolizált, ezek a sejtek a syntitiotrophoblastok korai fejlődési stádiumára emlékeztetnek, a kisebb méretű tumorsejtek pedig a cytotrophoblastokra.

Tumormarkerek: HCG, HPL vagy SPI pozitivitás. Leggyakrabban gyermekekben és teratomákban fordul elő.

2.1.4.2.10. Teratoma

Tiszta forma, a csírasejtes tumorok 3 százalékát alkotja felnőttekben (20-30 éves kor), csecsemőkben és gyermekekben pedig a tumorok 30-40%-át teszi ki.

A here rendszerint kissé megnagyobbodott. Metszlap cysticus, a cystákban gelatinosus, mucinosus anyag lehet. Solid tumorrészek aránya változó, ebben porc és ritkán csontszövet is előfordulhat.

Szövetileg a teratomák három csoportba sorolhatók: érett, éretlen és teratoma malignus területekkel. Az érett teratoma jól differenciált ekto-, meso- és endodermalis szövetekből épül fel, ezek organoid elrendeződést mutathatnak.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Éretlen teratoma, tökéletlenül differenciált szövetekből áll, így primitív neuroektodermalis elemekből, éretlen mirigyek, porc, embrionális szövetekre emlékeztető primitív masenchymalis elemekből. Felnőttekben ezek a tumorok vér- és nyirokerek útján metasztatizálhatnak.
Teratoma malignus területekkel; sarcomatosus (chondro, rhabdomyo) neuroblastoma, Wilms tumor, laphám vagy adenocarcinomás területekkel rendelkezhet. Agresszív tumorok, gyakran metasztatizálnak.
Tumormarkerek: AFP a mucinosus mirigyekben. CEA az adenocarcinomában és a gastrointestinalis mirigyekben.

2.1.4.3. Tumorok több szövettani szerkezettel (teratocarcinoma
A here csírasejtes tumorainak több mint 60%-a két vagy több tumorféleségből áll, a spermatocytás seminomát kivéve. A leggyakoribb társulás az embrionális carcinoma, Yolk-zsák tumor, teratoma és syntitiotrophoblastok. A malignus komponens alapján kell a daganatot csoportosítani.

2.1.4.3.1. Sex cord és stromális tumorok
Osztályozás WHO

1. Leydig sejtes tumorok
2. Sertolisejtes tumorok
   Nagysejtes klasszikáló Sertoli sejtes tumor
3. Granulosasejtes tumor
   Felnőttkori
   Juvenilis
4. Theca sejtes tumor
5. Differenciálatlan
6. Kevert

2.1.4.3.2. Tumorok és tumorszerű elváltozások
Amelyek mind csírasejteket, mind sex cord stromális sejteket tartalmaznak

1. Gonadoblastoma
2. Kevert csírasejtes-gonadalis stromalis tumor

2.1.4.3.3. Különleges daganatok

1. Gonadalis hamartoma
2. Carcinoid
3. Egyéb

2.1.4.3.4. Lymphoid és haematopoeticus tumorok

2.1.4.3.5. Másodlagos tumorok

2.1.4.4.1. Leydig sejtes tumor
Felnőttekben a heretumorok 3%-át alkotja. Gyermekekben macrogenitosomiát okoz a tumorsejtek androgén termelése következtében. Felnőttekben 24-35%-ban gynecomastiával kísért libido elvesztése, nőies szőrzet kialakulása kíséri a sejtek ösztrogén termelése következtében. 3%-ban criptorhismussal és Klienefelter szindrómával társulhat. Jól elhatárolt, általában kis méretű < 3 cm. bilateralis A metszlap sárga vagy mahagóni-barna hyalinizáció, elmeszesedés előfordul. A tumor közepes nagy hexagonalis (hatszögű) eosinophil szemcsés vagy vacuolizált cytoplasmájú sejtekből áll. A sejtmag egyforma kerek vagy ovális, vesicularis, finom chromatinnal, egy kisméretű nucleolussal. Gyakran nagy két vagy többmagvú sejtek is előfordulnak, orsó alakú sejtek is láthatók. A cytoplasmában, magban és extracellularisan Reinke kristályok patognomikus jelentőségűek, a tumorok 40%-ában megtalálhatók.
Lipofuscin pigment és testosteron is kimutatható a tumorsejtekben. Stroma változó, gyakran vascularizált. A tumort a hyperplasiától kell elkülöníteni. 10%-ban malignus daganatként viselkedik, pleiomorphia gyakori, mitózis necrosis, érbetörés jellemzi a rosszindulatúságot. Vimetin és S-100 protein pozitivitás jellegzetes.

2.1.4.4.2. Sertoli sejtes tumorok
A felnőttkori heretumorok 2%-át teszik ki. Metszlap szürkésfehér, solid, esetleg lebenyezett. Kisméretű vagy középnagy sejtekből áll, a mag kerek vagy ovális, vesicularis, finom chromatin, egy nucleolus van. Cytoplasma változó mennyiségű, nagy világos vacuolumokkal. a sejtek rendszerint tubulusokat, kötegeket képeznek. Mitózis ritka. A gyér stroma hialinizált.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.4.4.3. Nagysejtes klasszifikáló Sertoli sejtes tumor

A tumorsejtek nagyméretűek, köb hatszögletű, henger vagy orsó alakúak. A bőséges cytoplasma finoman szemcsés eosinophil vagy amphophil, enyhén vacuolizált. A sejtmagok kerekek vagy oválisak, egy-két kisméretű nucleolussal. A sejtek solid kötegeket, trabekulákat, de tubulusokat is képezhetnek. A laza stroma lehet myxoid, de tömött collagen rostokkal átszőtt is, változó mértékű elmeszesedéssel. Gyakran társul más endocrin szervek daganataihoz is (adeno-corticalis, hyperplasia, adenoma, mucocutaneosus pigmentatio, szív myoma). Peutz Jeghers syndromával, acro-megaliával, hypercholesterolaemiával is társulhat.

2.1.4.4.4. Granulosa sejtes tumorok

Okkult és juvenilis variáns fordul elő. Felnőttben a tumor szürkés-fehér lebenyezett metszlappal rendelkezik.

Szövettanilag: a tumorsejtek solid kötegeket és microfollicularis struktúrákat képeznek (Call-Exner testek). A cytoplasma kevés, a sejtmag barázdált.

A juvenilis granulosasejtes tumor a leggyakoribb stromális daganat, csecsemőkben és gyermekekben.

A metszlap cysticus és solid lehet. A tumorsejtek cytoplasmája halvány. A mag kerek, a gyakori mitózisok ellenére benignus daganat.

2.1.4.4.5. Theca sejtes tumorok

Rendkívül ritka differenciálatlan stromális daganat, gyakran kevert formában észlelhető.

2.1.4.4.6. Tumorok és tumorszerű elváltozások, amelyek csírasejteket és sex cord stromális sejteket is tartalmaznak.

2.1.4.5.1. Gonadoblastoma

Normális herében ritka, rendszerint gonadalis dysgenezissel, pseudohermaphro-ditismussal társul. Metszlap sárgás. Elmeszesedés előfordul.

A szövettani szerkezetre jellemző, hogy részben seminoma sejtekre emlékeztető sejtekből épül fel a tumor, emellett hyalin nodulusok köré csoportosult stromális sejtek is láthatók. Ez utóbbiakat szegélyszerűen veszik körül a csírasejtek. Kiterjedt elmeszesedés alakulhat ki.

2.1.4.5.2. Kevert csírasejtes-gonadalis stromalis tumor

Proliferáló csírasejtek és stromális sejtek alkotják, amelyek diffúz vagy trabecularis növekedést mutatnak.

2.1.4.6. Különleges daganatok

2.1.4.6.1. Gonadalis hamartomák

Hamartomás göbök változatos sejtösszetétellel androgén inszenzitivitással rendelkező betegek egynegyedében fordul elő, multiplex formában. Éretlen Sertoli sejtekkel bélelt tubulusokból állnak, melyeket Leydig sejtek különítenek el egymástól. Ovarium stromát is alkothatnak. Néha multilocularis Müller vagy Wolf-féle cysták is láthatók. Az androgén inszenzitivitás syndromában a herében ovárium stroma, Leydig sejtek és éretlen tubulusok vannak.

2.1.4.6.2. Carcinoid

A tumorsejtek egyformák. A sejtmag kerek vagy ovális, eosinophil cytoplasmával körülvéve. A tumorsejtek anasztomizáló kötegeket, nyalábokat alkotnak, perifériás paliszádszerű elrendezéssel.

Tumormarkerek: neuron-specifikus enoláz (NSE), chromogranin és S-100 pozitivitás.

2.1.4.7. Lymphoid és haematopoeticus tumorok

Kezdeti tünet a here megnagyobbodás, bármely életkorban, de leggyakrabban 50 éves betegekben fordul elő. Gyakran bilateralis a kifejlődés. Metszlap homogén-szürkés, necrosis, bevérzések kialakulhatnak.

Szövetileg jellemző a kifejezett intertubularis, interstitialis daganatsejtes beszűrtség, általában nagysejtes lymphomák. A tumor körüli seminiferosus tubulusok atrophiája és hyalinizációja gyakori. Másik gyakori jelenség a véredények beszűrtsége. A non-Hodgkin lymphomák, plasmacytoma mellett ritkán Hodgkin kór is előfordul.

2.1.4.8. Másodlagos tumorok

A tüdő, prosztata, gyomor, vese, colon, pancreas, húgyhólyag, rectum, appendix carcinoid és malignus melanoma képezhet heremetasztásist.

2.1.4.9. Az egyenes vagy „gyűjtő" csatornák, a rete, az epididymis, a ductus deferens és a tok, valamint az ezekkel összefüggő struktúrák tumorai

Adenomatoid tumor
Mesothelioma
Mellékhere adenoma

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Mellékhere rák
Gyűjtőcsatornák és a rete carcinomája
Melanoticus neuroectodermalis tumor
Ovarium epithel típusú tumorok
Lágyrész tumorok
Osztályozatlan tumorok
Tumorszerű elváltozások
Epidermalis (epidermoid) cysta
Nem specificus orchitis
Nem specificus granulomatosus orchitis
Specificus orchitis
Malakoplakia
Fibromatosus periorchitis
Sperma granuloma
Lipogranuloma
Mellékvese maradványok
Egyebek

2.1.4.9.1. Adenomatoid tumor

Benignus daganat, változatos sejtképpel, a sejtek réseket, hasadékokat alkothatnak, endothelhez, mesothelhez hasonlíthatnak. A fibrosus stroma gyakran hyalinizált és esetleg lymphocytákkal beszűrt. Simaizom is előfordulhat a tumorban. Gyakran a mellékherében alakul ki.

2.1.4.9.2. Mesothelioma

Az adenomatoid tumor mellett valódi benignus és malignus mesotheliomák is előfordulnak a herében.

2.1.4.9.3. Mellékhere adenoma

Jól körülírt cysticus tumor.
A tágult efferens ductusok microcystákat képeznek. A papillaris növedékeket, glycogén-gazdag vese sejtes carcinomára emlékeztető hám borítja. Bilateralitás eseteiben Hippel-Lindau complex gyanúját kelti.

2.1.4.9.4. A rete és a gyűjtőcsatornák adenomája

Ritka, a rete cysticus. A tumor tubulusokból épül fel, melyeket henger vagy köbsejtek bélelnek. A bélelő hám a Sertoli sejtekre emlékeztet. Papillaritás is kialakulhat. A rete hyperplasiától el kell különíteni.

2.1.4.9.5. A rete testis, gyűjtőcsatorna és mellékhere rák

Nagyon ritka. Áttéti rákoktól és mesotheliomáktól kell elkülöníteni.
A retére lokalizált tumorok. Szövetileg többmagsoros hengerhámmal bélelt tubulusok, papillaris struktúrák. A magok hyperchromak, mitózisok előfordulnak. Infiltratív terjedés jellemző.

2.1.4.9.6. Melanoticus neuro-ectodermalis tumor

Mellékherében, ritkán a herében alakulhat ki. Szövetileg két komponensből áll; epithelszerű sejtek, amelyek kötegeket, trabekulákat képeznek, a cellularis fibrosus stromában pedig sötétre festődő lymphocytaszerű tumorsejtek vannak. Ezt a tumort retinal anlage, melanocytás hamartoma és melanoticus progonoma névvel is jelölik.

2.1.4.9.7. Ovarialis epithel típusú tumorok

Ritka here-mellékhere daganatok, hasonlóak az ovarium serosus cystadenoma, serosus adenoma, borderline adenoma, serosus carcinoma, mucinosus cystadenomához. Az ovarium világos sejtes carcinomája, a Brenner tumor endometriosis, endometrioid carcinomaszerű daganatok a herében.

2.1.4.9.8. Lágyrész tumorok

Lipoma, malignus fibrous histiocytoma, liposarcoma, fibrosarcoma és leiomyosarcoma a leggyakoribb lágyrész daganatok herében. Kizárólag a paratesticularis régióban és a ductus deferensben alakulnak ki.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.4.9.9. Osztályozatlan tumorok

2.1.4.9.10. Tumorszerű elváltozások

2.1.4.9.11. Epidermalis (epidermoid) cysta
Elszarusodó többrétegű laphámmal bélelt cysták, bőr járulékos mirigyet tartalmaz.

2.1.4.9.12. Nem specifikus orchitis
Nem tumoros, gyulladásos here megnagyobbodás.

2.1.4.9.13. Nem specifikus granulomatosus orchitis
A degenerálódott tubulusokban vagy a tubulusok között granulomatosus gyulladás.

2.1.4.9.14. Specifikus orchitis
Rendszerin there-mellékhere együttes gyulladása. Tuberculosis, syphilis, brucellosis, rickettsiosisok mumps okozta heregyulladástól kell elkülöníteni.

2.1.4.9.15. Malakoplakia
Nagy Michaelis-Guttman testeket tartalmazó histiocyták a malakoplakia fő alkotóelemei.

2.1.4.9.16. Fibromatosus periorchitis
Diffúz vagy fokalis fibroblast-proliferációk, amelyek később hyalinizálódnak. Gyulladás vagy trauma okozza.

2.1.4.9.17. Spermium granuloma
Főleg mellékherében a spermatozoak extravasatioja eredményeképpen, néha vasectomiát követően jön létre. A granulomában spermatozoákat phagocitált hisztioid elemek vannak.

2.1.4.9.18. Lipogranuloma
Reaktív sklerotizáló elváltozás, injectio vagy más olajos anyag eredményezi.

2.1.4.9.18. Adrenalis, mellékvese residuum
Tokba zárt mellékvese kéreg sejtek csoportja. A ductus deferens felszínén rete testisben vagy a hereparenchymában láthatók.

2.1.4.9.19. Más tumorszerű elváltozások
Gonadalis lépműködés, számfeletti here intratesticularis bevérzés. Leydig sejtes göbök a ductus deferensben, mesonephrogen residuumok Müller-féle residuumok és változó típusú cysták jönnek szóba.

2.1.4.10. Prognosztikai faktorok
A tumort alkotó sejtek típusa
Vér és nyirokér invázió jelenléte
Pathológiai stádium.
- Seminoma csoportban agresszivitást jelez a nagyszámú mitózis, stromális lymphocyta infiltráció hiánya vagy kis mértéke.
- A legrosszabb prognózisú a nem seminomatosus csírasejtes tumorok között a choriocarcinoma, utána az embryonalis carcinoma következik.
- Kombinált tumorokban használható markerek az embrionális carcinoma jelenléte, aránya és az érbetörés.

2.1.5. Várható biológiai viselkedés
A betegség prognosztizálása a primer daganat szövettani típusa, kiterjedése, a biológiai markerek pozitivitása és ezek szérum szintje alapján lehetséges. A prognosztikai faktorok alapján tudjuk a kezelésre adott választ megjósolni. A klasszikus seminomák általában kemo- és sugárkezelésre jól reagálnak. A spermatocytás seminoma gyakorlatilag nem, az anaplassticus seminoma gyakran képez metastasis, és kezelésre is rosszabbul reagál. A nem-seminomák többsége kemoterápiára érzékeny, kivéve az érett teratomát, amely gyakran primer, illetve secunder rezisztenciát mutat. Az embryonális carcinoma agresszív, nagy malignitású, gyakran és gyorsan metastatizáló daganat, gyakran okoz haematológiai áttétet, többségében a kezelésre jól reagál. A polyembryoma ritka daganat, szintén nagy malignitású. Az érett teratoma legtöbbször lassan nő, sugárra nem, kemoterápiára is csak mérsékelten reagál. Az időben történt sebészi terápiától várható csak tartós megoldás. Malignusan transzformált formája kifejezetten agresszív, kemoterápiás kezeléssel jelentős remisszió érhető el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A teratocarcinoma és a többi vegyes tumorok gyorsan képeznek áttétet, ez utóbbiak biológiai viselkedését a tumor komponensek nagymértékben befolyásolják. A csírasejt típusú heredaganatok többsége - a choriocarcinomát kivéve - először lymphogen metastasisokat képez. A choriocarcinoma elsődlegesen haematogen úton terjed, gyors progressziójú, kezelésre is kevésbé reagál. Az ilyen szövettanú okkult primer tumoroknál is hamar jelentkezik panaszt okozó szervi áttét.
A csírasejt típusú heredaganatok prognosztikai faktorai között a szövettani leletben is le kell írni, hogy a tumor infiltrálja-e a hereburkot, beterjed-e a mellékherébe, a rete testis területébe, illetve látható-e ér- vagy nyirokér invázió. Ezek a szövettani paraméterek a daganat szövettani típusától független, fontos patológiai paraméterek és prognosztikai faktorok.
A haematogén szervi áttétek - a tüdő kivételével - a májban, agyban és csontban rossz prognózist jelentenek.
Több klinikai prognosztikai faktor ismert, melynek alapján a betegeket "jó" és "rossz" prognózisú csoportba osztják, s mely alapján már a kezelés megkezdése előtt a betegség kimenetele megjósolható. Ennek meghatározása a kombinált kemoterápiás kezelést lényegesen befolyásolja.

2.1.5.1. EORTC által nem-seminoma tumorokban használt prognosztikai beosztás

Rossz prognózist jelent, ha

Retroperitonealis nyirokcsomó-konglomerátum	≥ 10 cm
Mediastinalis és/vagy supraclavicularis nyirokcsomó-konglomerátum	≥ 5 cm
Tüdő metastasisok száma	≥ 20 db
ß-HCG	≥ 10 000 IU/ml
AFP	≥ 1000 ng/ml

2.1.5.2. TNM-osztályozás (UICC 1997- Union Internationale Contre la Cancer)

pT - primer tumor	
pTx	Primer tumor nem ítélhető meg
pT0	Primer tumor nem mutatható ki. A here szövettani vizsgálata, pl.: heg a testisben
pTis	Intratubularis tumor: preinvazív carcinoma (in situ carcinoma)
pT1	A tumor a testisre és a mellékherére terjed és nincs vascularis - lymphaticus érinvázió. A tunica albugineat involválhatja, de a tunica vaginalist nem.
pT2	A tumor beszűri a tunica albugineán túli területeket és/vagy a mellékherét + vascularis és/vagy lymphaticus érinvázió, vagy a tumor a tunica albugineán túl terjed és involválja a tunica vaginalist is.
pT3	A tumor beszűri az ondózsinórt ± vascularis lymphaticus érinvázió.
pT4	A tumor a scrotumra terjed ± vascularis lymphaticus érinvázió.
Nx	Regionalis nyirokcsomók nem ítélhetők meg.
N0	Nincsenek környéki nyirokcsomó metastasisok.
N1	Egy 2 cm-es vagy kisebb nyirokcsomó metastasis, vagy multiplex nyirokcsomó áttét, de a legnagyobb átmérője < 2 cm.
N2	Egy 2-5 cm közötti, vagy több 5 cm alatti nyirokcsomó áttét.
N3	5 cm-nél nagyobb nyirokcsomó áttét.

M- távoli áttétek	Nem ítélhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt.
Mx	Nincs képalkotó/patológiai vizsgálatokkal kimutatható nyirokcsomó áttét.
M0	Nem regionalis (juxtaregionalis) nyirokcsomó- vagy tüdőáttétek.
M1a	Nem regionalis (juxtaregionalis) nyirokcsomó- vagy tüdőáttétek.
M1b	Nem tüdőben levő visceralis áttétek.

Serum tumormarker- szintek

	LDH	**ß-HCG (mU/ml)**	**AFP (ng/ml)**
S0	Nincs laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros érték		
S1	< 1,5 x normál érték	< 5000	< 1000
S2	1,5- 10 x normál érték	5000- 50000	1000-10000
S3	> 10 x normál érték	> 50000	> 10000

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.5.3. Klinikai stádium
IGCCCG* - UICC (1997)
*Internationale Germ Cell Cancer Collaborative Group

Stádium 0	pTis	pN0	M0	S0-Sx
Stádium I/A.	pT1	pN0/N0	M0	S0
Stádium I/B.	pT2 - T3-4	pN0/N0	M0	S0
Stádium I/S.	bármely T	pN0/N0	M0	S1-3
Stádium II/A.	bármely T	pN1/N1	M0	S0/S1
Stádium II/B.	bármely T	pN2/N2	M0	S0/S1
Stádium II/C.	bármely T	pN3/N3	M0	S0/S1
Stádium III/A.	bármely T	bármely N	M1	S0/S1
Stádium III/B.	bármely T	bármely N	M0/M1	S2
Stádium III/C.	bármely T	bármely N	M0/M1	S3
	bármely T	bármely N	M2	bármely S

II. Diagnosztika

Típusos anamnézis esetén - fiatal férfi jelentősebb fájdalom és gyulladásos jelek nélküli egyoldali hereduzzanata - a heretumor diagnózisának kimondásához elegendő lehet az ilyen betegek ellátásában jártas urológus szakorvos által végzett fizikális vizsgálat. A diagnózis megerősítéséhez szükséges a legalább 7.5 MHz-es transducerrel végzett scrotalis ultrahang vizsgálat, vagy a pozitív tumormarker eredmény.

2.1. Alapvizsgálatok
Az alábbiakban felsorolt vizsgálatokat minden heretumor gyanús betegnél el kell végezni.

2.1.1. Anamnézis
A típusos prezentációt a fájdalmatlan heremegnagyobbodással, vagy az egyik here konzisztenciájának megváltozása miatt jelentkező 20-40 éves férfi jelenti. Megtévesztő lehet, hogy sok beteg az elváltozást valamiféle traumához köti és ez az orvoshoz fordulás közvetlen oka. Fájdalom is jelen lehet, ami gyakoribb gyorsan növekvő daganat (pl. embryonalis cc.) esetén. Az anamnézis felvételekor ki kell térni az esetleges fejlődési rendellenességekre, cryptorchismusra, dokumentálni kell a családi állapotot.

2.1.2. Fizikális vizsgálat
Gyakorlott urológus által végzett here tapintás rendszerint megalapozza a heredaganat gyanúját, és elegendő lehet a műtéti feltárás indikációjához. A fizikális vizsgálatnak ki kell terjednie az inguinalis régió, a has és a supraclavicularis régió (Virchow-csomó) megtapintására, a gynecomastia észlelésére.

2.1.3. Here UH
A tapasztalt szakember által, legalább 7.5 MHz-s transducerrel végzett here ultrahang vizsgálat közel 100%-os szenzitivitású és magas specificitású az intratesticularis térfoglaló folyamatok vonatkozásában. Típusos esetben a here-daganat egy vagy több jól körülhatárolt, kerekded, hypechogen, vagy vegyes echoszerkeztű góc formájában jelenik meg. Az ultrahang nem képes a TIN (testicularis intraepithelialis neoplasia) kimutatására. A „testicularis microlithiasis" és a TIN összefüggése még nem nyert egyértelmű bizonyítást, bár adatok vannak arra vonatkozóan, hogy egyik oldali tumoros here esetén nagyobb az esély a TIN-re a másik herében, ha a microlithiasis kimutatható [1].

2.1.4. Mellkas rtg.
A mellkas felvétel valójában a stádium megállapító vizsgálatok közé tartozik, célszerű azonban elvégezni, ha heretumor gyanú miatt műtétet tervezünk. Mivel a vizsgálat gyorsan kivitelezhető, az anesztézia megválasztásában is segíthet és az előrehaladott betegség korai felismerése esetleg a terápiás terv módosítását eredményezheti (primer kemoterápia).

2.1.5. Tumormarkerek
A tumormarkerek hasznosak a heretumor diagnózisának megerősítésében is, de a korrekt stádium megállapításában, a prognózis jóslásában, a terápiás terv felállításában, továbbá a betegek követésében a megfelelően időzített és értékelt vizsgálatuk elengedhetetlen.
A primer tumor eltávolítása után az emelkedett marker érzékenyebb jelzője lehet az áttétnek, mint a képalkotó vizsgálatok, azonban figyelembe kell venni, hogy az AFP (alfa fetoprotein) eliminációja aránylag lassú (felezési idő: 5-7 nap), ezért jelentősen emelkedett (pl. 1000 ng/ml) AFP esetén a kiürülés a tumor eltávolítása után több hétig is eltarthat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Különösen gyorsan növekvő, magas marker szintet okozó daganatok (pl. szikzacskó tumor) esetén nagyon fontos, hogy a tumor eltávolításához minél közelebbi időpontban - optimális esetben a műtét napján - történjen a markerek meghatározása.
Az AFP vagy HCG (human chorion gonadotropin) emelkedése a klinikai I. stádiumú nem-seminomák kétharmadában, a metastaticus daganatok 80%-ában fordul elő. Emelkedett LDH (laktát dehidrogenáz) elsősorban az előrehaladott daganatokra jellemző, de klinikai I. stádiumú esetek egynegyedében is kóros lehet [2].

2.1.5.1. Alfa-fetoprotein (AFP)
Elsősorban a szikzacskó tumor komponens termeli, de emelkedett lehet embryonalis carcinoma és teratoma esetén is. Felezési ideje 5-7 nap. Emelkedett AFP érték kizárja a tiszta seminoma diagnózisát.

2.1.5.2. Humán chorion gonadotropin (béta-subunit) (HCG)
A trophoblastos komponens termeli. Felezési ideje 1-2 nap. Alacsony titerű (<500 U/L) HCG emelkedés jelen lehet seminoma esetén is (kb. 20%), termelése a syntitiotrophoblastos óriássejtekhez köthető.

2.1.5.3. Laktát dehidrogenáz (LDH)
Az enzim fokozott termelődése az előrehaladott csírasejtes daganatokra jellemző i(12p) genetikai eltéréssel hozható kapcsolatba. Az LDH meghatározása feltétlenül szükséges a korrekt IGCCCG (International Germ Cell Cancer Cooperative Group) besoroláshoz. Bár ismert, hogy heredaganat esetén elsősorban az LDH-1 emelkedik meg, általában nem tartják szükségesnek az izoenzim szeparált meghatározását.

2.1.5.4. Egyéb markerek
A neuron specifikus enoláz (NSE) és a placentaris alkalikus foszfatáz (PLAP) korlátozott értékkel használható a tiszta seminomás betegek diagnózisában és utánkövetésében [3].
Sex-cord és stroma tumoroknál az előbbiek helyett a hormonokat (eostradiol, eostriol, progesteron, testosteron) tekintjük és vizsgáljuk biológiai markerként.

2.2. Stádium megállapító vizsgálatok

2.2.1. Hasi és kismedencei CT
A retroperitonealis áttét kimutatására jelenleg a CT a legáltalánosabban használt módszer. A vizsgálathoz per os kontrasztanyag adása szükséges a nyirokcsomók és a bélkacsok biztonságos elkülönítéséhez és i.v. kontrasztanyag adása is célszerű. A modern, helikális CT a preferált módszer. A nyirokcsomók méretét minden dimenzióban meg kell határozni, ehhez coronalis síkú rekonstrukció szükséges. Általánosságban az 1 cm-es maximális átmérő tekinthető még normálisnak, de újabban gömb alakú nyirokcsomók esetében a 8 mm-es mérethatárt javasolják.

2.2.2. Mellkas CT
A mellkas CT magas szenzitivitású, de viszonylag alacsony specificitású vizsgáló módszer a thoracalisan elhelyezkedő térfoglaló folyamatok diagnosztikájában. Különösen a kisméretű (< 5 mm) gócok megítélése félrevezető lehet a valódi stádium felülbecsülését eredményezve.
A vizsgálat javasolt minden nem-seminomás betegnél, és seminoma esetén is amennyiben a hasi CT pozitív volt [3].

2.2.3. Mágneses rezonancia vizsgálat
Az MRI diagnosztikus értéke a retroperitonealis és mellkasi áttétek kimutatásában jelenleg nem jobb, mint a CT vizsgálaté, azonban költségesebb és nehezebben hozzáférhető. Kontrasztanyag érzékenység esetén alternatív módszerként használható. Ígéretes kísérletes adatok vannak arra vonatkozólag, hogy a nanoparticulum kontrasztanyaggal végzett nagy térerejű (3 Tesla) mágneses rezonancia vizsgálat alkalmas lehet a nyirokcsomók ultrastruktúrájának vizsgálatára.

2.2.4. Pozitron emissziós tomográfia (PET)
Nincs bizonyíték arra, hogy azFDG (fluoro-dezoxy-glucose) PET javítaná a klinikai stádium megállapítás pontosságát [4]. Heredaganatos betegeknél a posztkemoterápiás retroperitonealis maradék természetének megítélésében lehet hasznos, kivéve az érett teratomát, mivel ez nem mutat FDG halmozást [4].

2.2.5. Célzott képalkotó vizsgálatok
Az említetteken kívül egyéb képalkotó vizsgálatok rutinszerű végzése nem javasolt, de előrehaladott betegségben, áttét gyanúja esetén koponya MR, csontszcintigraphia szükséges.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során

2.3.1. Anamnézis, megtekintés, fizikális vizsgálat

Seminoma:	
Első évben	6 hetente
2-3 . évben	3 havonta
4-6. évben	6 havonta
6. év után	évente
Nem-seminoma:	
Első évben	4 hetente
2. évben	2 havonta
3. évben	3 havonta
4. évben	4 havonta
5. évben	5 havonta
5-10. év között	6 havonta
10. év után	évente
Sex-cord és gonad-stromalis tumorok*:	
5. évig	3 havonta
*Ebbe a csoportba tartozó tumorok több mint 90%-a benignus. A patológiai képből nem mindig lehet megjósolni a malignitást, ezért minden beteget 5 évig követni kell.	

2.3.2. Laboratóriumi vizsgálatok
a kontroll vizsgálatok (lásd 2.3.1.) idején: vérkép, vizelet, süllyedés, CN, Se-kreatinin, Se-bilirubin, GGT, SGOT, SGPT.

2.3.3. Biológiai markervizsgálatok
rendszeresen a kontrollvizsgálatok (lásd 2.3.1.) idején. (AFP, ß-HCG, seminoma esetén opcionálisan NSE is).

2.3.4. Mellkas röntgenfelvétel
a 2.3.1. pontban megadott kontroll időpontokban.

2.3.5. Hasi UH vizsgálat
- „Survaillance" program esetén az első évben havonta, a második évben 2 havonta, de az MRI alkalmával nem; később 5. évig évente 2-szer végezzük.
- Adjuváns kemoterápia vagy RLA után az első évben 2-3 havonta, a második évben 4 havonta, később évente 1-2-szer szükséges.

2.3.6. Hasi MRI vizsgálat
„Surveillance"-nél az első évben 3 havonta, a második évben 6 havonta, később csak gyanú esetén végezzük.
Megjegyzés: I/A stádiumban 2 cm-nél kisebb nem-seminoma tumoroknál, a castratio után negatív markerek eseteiben, kellő kooperáció esetén a beteg felvilágosítása után, szoros kontrollvizsgálatok mellett a „surveillance" (wait and see, watch and wait) programmal kb. 70%-ban lehet elkerülni mind az RLA-t, mind a kemoterápiát (lásd IGCCCG 1997 klinikai stádium „watch and wait" kritériumok és TNM szerinti kezelést).

III. Gyógykezelés

3. A kezelés általános elvei

A heretumor kezelése jól szervezett, gyakorlott multidisciplinaris teamet igényel, melynek része az urológus-sebész, patológus, kemoterapeuta, radioterapeuta, radiológus, laboratóriumi szakember, szükség szerint speciális kiegészítő konzíliumi háttér (érsebész, mellkas-sebész, neurológus, szemész, aneszteziológus stb.).
Markervizsgálatok nélkül a beteg követése nem megfelelő.

Mind az RLA, mind a sugár, mind a kemoterápia megkezdése előtt, amennyiben lehetőség van rá spermabankolás szükséges.

3.1. Sebészi kezelés
A heredaganatok komplex kezelésének egyik eleme a sebészi kezelés, mely a primer tumor és a nyirokcsomó áttétek sebészi kezelését foglalja magába.
A germinális heredaganatok kezelését a primer daganat szövettani típusa, a felismeréskori klinikai stádium és a szérum daganat markerszint határozza meg. Az elmúlt évtizedben jelentős változás történt, több alternatív kezelési mód áll a korai

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

stádiumok kezelésére, emiatt a nyirokcsomóáttétek kezelésének indikációs területe részben jelentősen módosult, részben pedig szűkült.

3.1.1. A daganat gyanúja elegendő indok a here feltárására.

Még a here ultrahang birtokában is az egyetlen biztos diagnosztikus módszer maradt, különösen gyulladásos formában jelentkező esetekben. Intraoperatív szövettani vizsgálatra rendkívül ritkán van szükség, a feltárt daganatos here makroszkópos képe, a daganatra történő rámetszés egyértelművé teszi a diagnózist.

3.1.2.1. Az elsődleges daganat sebészete

A heredaganat megalapozott gyanúja esetén a kezelés első lépcsőfoka - kevés kivételtől eltekintve - a primer tumor eltávolítása, melynek standard eljárása a radikális inguinalis semicastratio. A műtétet minél rövidebb időn belül kívül kell elvégezni, mivel a csírasejtes daganatok gyorsan növekednek, duplikációs idejük mindössze 4-6 hét is lehet.

A kompetencia szint meghatározásához a patológiai háttér lehet irányadó szempont, mivel a kórszövettani vizsgálat a beteg későbbi sorsát alapvetően meghatározza. Ezért tumoros semicastratio ott végezhető, ahol biztosítható a műtéti preparátum előírás szerinti feldolgozása (ld. melléklet).

A heretumoros betegek komplex ellátását biztosító centrum közreműködése szükséges az alábbi esetekben: soliter here, bilateralis tumor, extragonadalis csírasejtes daganat gyanúja, daganat retineált herében, korábbi azonos oldali inguinalis/scrotalis műtét után észlelt tumor.

A műtét napján vérvétel szükséges tumor marker vizsgálathoz (AFP, HCG, LDH), függetlenül attól, hogy ez esetleg korábban már megtörtént, mert a felezési idők korrekt számítása csak így biztosítható.

A beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tumor eltávolítás valószínűleg csak a kezelés első lépése és további műtéti, sugár- vagy kemoterápiás kezelés válhat szükségessé.

3.1.2.2. Mikor hagyható el a műtét?

Amennyiben a klinikai tünetek egyértelműen heredaganat mellett szólnak és az életet közvetlenül veszélyeztető áttétek vannak (pl. légzési elégtelenség, beékelődés veszélye, harántlézióval fenyegető csigolya metastasis), haladéktalanul meg lehet kezdeni a kemoterápiát („up-front" kemoterápia) [3].

A semicastratiót a beteg állapotának stabilizálódását követően azonban ezekben az esetekben is el kell végezni, mert tanulmányok bizonyítják, hogy a heredaganatok jelentős hányadában élő tumor marad több széria kemoterápia után is [5, 6].

3.1.2.3. A műtét alapvető szempontjai

A beavatkozáshoz általános érzéstelenítés javasolt.

Az ondózsinórt a belső sérvkapu magasságában kell felkeresni és ellátni. A tumoros here manipulációja csak a funiculus ellátását követően végezhető. A tumoros herét intakt burokkal (tunica vaginalis communis) kell eltávolítani. Nagyméretű daganat esetén a kiemelés megkönnyítésére a funiculus ellátása után végzett scrotalis segédmetszés elfogadható, de a tunica vaginalisnak intaktnak kell maradni.

A scrotum infiltrációjának gyanúja esetén elvégzendő a herezacskó kimetszése és az inguinalis nyirokcsomó blokkdisszekciója. Ennek határait illetően a scrotum tumor esetén javasolt séma lehet irányadó.

A preparátum eltávolítását követően az inguinalis csatornát Bassini szerint zárni kell.

3.2. Biopsia, fagyasztott metszet

Amennyiben a klinikai kép alapján a malignitás kétséges, a funiculus puha lefogása és a here - burkokkal együtt történő - előemelése után hideg ischaemiában végezhető biopsia. A további eljárás a macroscopos kép, vagy esetleg a gyorsfagyasztott metszet függvénye.

3.2.1. Spermabank

A surveillance kivételével valamennyi terápia károsan befolyásolhatja a fertilitást, ezért javasolt a spermabank igénybevétele, ha a beteg családtervezés előtt áll.

3.2.2. Ellenoldali biopsia

Egyik oldali here csírasejtes daganata esetén mintegy 5%-ban lehet az ellenoldali herében testicularis intraepithelialis neoplasiát (TIN = in situ cc.) kimutatni. Ebből hét év alatt 70%-ban invazív tumor fejlődik ki.

Javasolt az ellenoldali herebiopsia 30 év alatti életkor és infertilitás, atrophiás here (<12 ml volumen), kromoszóma rendellenesség (pl. Klinefelter-syndorma) esetén.

A TIN kimutatásának valószínűségét javítja a speciális fixálás és patológiai feldolgozás (semimikrotom). A kivett biopsiás mintából lehetőség szerint anyagot kell konzerválni asszisztált reprodukció számára.

3.3. Here protézis

Az OEP korlátozott számban, centrumokban finanszírozza a szilikon hereprotézist. Az implantátumnak csak kozmetikai szerepe van, azonban minden betegnek fel kellene ajánlani, különösen soliter here, vagy bilateralis tumor esetén. Természetesen a beteget tájékoztatni kell az implantátum veszélyeiről is: fertőződés, idegentest-reakció, migratio, decubitatio.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.4. Szervmegtartó műtét

Indikált lehet soliter here, bilateralis tumor, benignus lézió alapos gyanúja esetén. A beteg írásos beleegyezése szükséges, melyben tájékoztatni kell a fertilitás elvesztésének, a hormonalis substitutio szükségességének és a tumor recidíva lehetőségének kockázatáról.

Malignus esetben a here megtartásának kizárólag hormonális indoka lehet, mivel a konkomittáló TIN miatt kötelező a here 18-20 Gy-s besugárzása, ami után a spermium képződés megszűnik. Feltétel a műtét előtti normális tesztoszteron szint. Legalább a hereállomány 30%-ának meg kell maradni, hogy a substitutio elkerülhető legyen, a mérethatár irodalmi adatok szerint 2 cm legnagyobb átmérőben határozható meg. Here ultrahang vizsgálat szükséges a tumoros góc(ok) pontos elhelyezkedésének, méretének és számának meghatározásához.

A funiculus puha lefogása után szabad megkezdeni a tumor enukleációját. A daganat azonosításában a tapitásra lehet hagyatkozni, kétséges esetben intraoperatív ultrahang vizsgálat javasolt. Mintát kell venni a tumor ágyból és a távolabbi ép hereszövetből.

3.5. Ajánlás - primer tumor ellátás

Egy 20-40 éves, láztalan, a here fájdalmatlan vagy enyhe fájdalommal járó megnagyobbodásával, konzisztenciájának megváltozásával jelentkező férfi esetén a tapasztalt urológus által végzett fizikális vizsgálat elegendő lehet a heredaganat diagnózisának felállításához. A néhány százalékot kitevő benignus léziók kizárásában a legalább 7.5 MHz-es transducerrel végzett here ultrahang (esetleg MR) továbbá a tumor marker vizsgálatok segíthetnek, de nem szabad ezek miatt a műtéttel számottevően késlekedni. A standard beavatkozás az inguinalis semicastratio az ondózsinór elsődleges ellátásával és a tumor intakt hereburkokkal történő eltávolításával, ami olyan intézményben végezhető el, ahol biztosítottak a daganatos here szakszerű patológiai feldolgozásának feltételei (melléklet).

Benignus folyamat gyanúja esetén inguinalisan lefogott funiculus mellett feltárásos biopsia, gyorsfagyasztott patológiai vizsgálat jöhet szóba. Az áttéteknek tulajdonítható közvetlen életveszély fennállása esetén a semicastratio halasztható és a kemoterápiát haladéktalanul meg kell kezdeni (centrumban).

Speciális esetekben, soliter here, kétoldali elváltozás esetén centrumban történő ellátás javasolt. A rizikó populációban mérlegelendő a szimultán ellenoldali herebiopsia elvégzése a TIN kizárására.

3.6. Retroperitonealis lymphadenectomia

A csírasejtes heredaganatok (az igen ritka tiszta choriocarcinoma kivételével) lymphogen úton, lépcsőzetesen képeznek metasztázist. Távoli áttét a regionális nyirokcsomók „megkerülésével" csak kb. 5-10%-ban fordul elő. Az elsődleges regionalis („sentinel": „őrszem") nyirokcsomók retroperitonealisan, az azonos oldali v. spermatica interna beömlés környékén találhatók, azaz jobb oldali daganat esetén a vesevéna alatt precavalisan és interaortocavalisan, bal oldali daganat esetében pedig közvetlenül a vesehilus alatt paraaortikusan (aorta - bal oldali a. renalis szöglet). Ezen régiók nyirokszöveteinek - megfelelő biztonsági zónával történő - az adekvát séma (templát) szerinti disszekciója a retroperitonealis lymphadenectomia (RLA).

Az RLA célja kettős: (1) pontos („patológiai") stádium megállapítás, (2) terápiás effektus: a megfelelő technikával végzett dissectioval a metastaticus esetek 2/3-ában önmagában gyógyulás érhető el.

Jelenleg az RLA az egyetlen módszer a retroperitoneum megbízható értékelésére, ezért végzése nélkülözhetetlen a további klinikai rizikó faktorok kutatásában és validálásában.

3.6.1. Az RLA stádium megállapító szerepe

A heredaganat elsődleges áttéteinek vizsgálatára jelenleg a hasi CT a legáltalánosabban használt vizsgáló módszer. A képalkotó eljárások (CT, MRI, PET) fejlődése ellenére a nyirokcsomók helyes megítélése nem javult lényegesen. A nyirokcsomók állapotát azok mérete alapján ítélik meg. Az 1 cm-es mérethatárt figyelembe véve megközelítően 30%-ban írják le a nyirokcsomókat tévesen áttétmentesnek („understaging"), míg mintegy 10-15%-ban a valójában áttétmentes nyirokcsomót metasztatikusnak véleményezik („overstaging"). Egy retrospektív tanulmány szerint a mérethatár 3 mm-re csökkentésével az „understaging" elvileg 10%-ra csökkenthető, azonban az „overstaging" valószínűsége 50%-ra növekszik [7] (evidencia 3).

Az RLA lehetővé teszi a pontos („patológiai") stádium meghatározást, ami alapján pontosabban meghatározható a szükséges kezelés és követés intenzitása. Megfelelő műtéti technikát és disszekciós sémát alkalmazva egészen kivételes esetekben fordul elő, hogy az áttét a műtéti területen kívül helyezkedjen el [8] (evidencia 3).

3.6.2. Az RLA terápiás jelentősége

A cisplatin előtti éra műtétes szériái bizonyították, hogy patológiai II. stádiumban az RLA 67%-ban önmagában gyógyulást eredményez [9] (evidencia 3). Későbbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a nyirokcsomó áttét kiterjedésének függvényében a relapsus valószínűsége 20-50% között változhat, ezért kis volumenű retroperitonealis áttét (pN1) esetén a műtét utáni megfigyelés elfogadott stratégia lehet [10] (evidencia 2b/3). A relapsus szinte minden esetben a műtéti területen kívül, nagyrészt a mellkasban jelentkezik, jól detektálható és eredményesen kezelhető kemoterápiával [9] (evidencia 3).

Az RLA terápiás értéke akkor is érvényesül, ha a beteg adjuváns kemoterápiában részesül patológiai II. stádiumban, hiszen bebizonyosodott, hogy 2 ciklus elegendő, szemben az ugyanilyen stádiumban primer kemoterápia során alkalmazott

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3-4 ciklussal [11, 3] (evidencia 2b). A kemoterápia számos mellékhatása dózis-függően jelentkezik, ezért nem mintegy, hogy a beteg két vagy három-négy ciklus kezelésben részesül [12, 13].
Jelenleg az RLA az egyetlen megbízható eszköz a retroperitonealis teratoma eradikációjában.

3.6.3. RLA (relatív) kontraindikációk
Az RLA kontraindikációját jelenti az elfogadhatatlan aneszteziológiai kockázat, retroperitonealis fejlődési rendellenesség (patkóvese, vesefejlődési rendellenesség), korábbi nagyobb hasi vagy retroperitonealis műtét (pl. aorto-bifemoralis bypass), súlyos gerincdeformitás, kontraktúra.

3.6.4. Műtéti típusok
A komplex terápiában elfoglalt helyzet alapján az RLA lehet primer (közvetlenül a semicastratiót követő lépés) és posztkemoterápiás (korábbi nómenklatura: „salvage", újabban: residualis tumor resectio - RTR). Az utóbbi elkülönítésnek az az értelme, hogy a kemoterápia megváltoztatja a szöveti szerkezetet, ezért a posztkemoterápiás RLA általában bonyolultabb, több szövődmény veszélyével járó beavatkozás, idegrost megőrzés gyakran nem biztosítható, továbbá a műtéti terület határai sem olyan egyértelműek.
A disszekciós mező (séma, templát) tekintetében megkülönböztetünk bilateralis („radikális") és unilateralis („módosított") sémákat. Az unilateralis sémák esetében fontos még megemlíteni a különbségeket az (USA-ban elterjedt) „Indiana"-séma és a Weissbach-séma között, ami elsősorban bal oldali tumor esetén szembeszökő.
A fenti szempontok kombinálásával összesen 4 RLA típus (primér unilateralis, primer bilateralis, posztkemoterápiás uni- és bilateralis) különíthető el. Valamennyi típus kombinálható idegrost-megőrzéssel.
Az RLA legtöbbet kritizált (szinte egyetlen) hosszú távú szövődménye a „száraz ejakuláció", mely kivédhető az unilateralis disszekció és/vagy idegrost kímélő technika alkalmazásával.

3.6.4.1. Primer RLA
A primer RLA a primer tumor eltávolítását követően, minden egyéb kezelés (kemoterápia, sugárterápia) előtti nyirokcsomó dissectiót jelenti.

3.6.4.1.2. Bilateralis („radikális") séma
A disszekció határa cranialisan az artéria és véna renalis, lateralisan az ureterek, caudalisan az arteria iliaca communisok oszlása, dorsalisan a gerincoszlop illetve a psoas-izomzat. A nagyerek mögötti szöveteket is el kell távolítani. Radikális bilateralis RLA után (prospectiv ideg-rost kímélet nélkül) az antegrad ejaculatio 80%-ban megszűnik [8].

3.6.4.1.3. Módosított (unilateralis) séma
A heredaganatok áttét-képződésének pontosabb feltérképezése lehetővé tette a műtéti terület szűkítését a fals negatív szövettan és a retroperitonealis relapsusok számának megnövekedése nélkül [14, 8] (evidencia 3). Az unilateralis dissectio azzal az előnnyel jár, hogy az ellenoldali sympathicus lánc és a postsynapticus rostok érintetlenül megmaradnak biztosítva az emissio és antegrad ejakuláció megőrzését. Bár adatok vannak arra vonatkozólag, hogy az unilateralis dissectiot követően patológiai II. stádiumban obervációt alkalmazva hasonló arányban jelentkezik relapsus, mint bilateralis dissectio után, a módosított sémákat terápiásan kisebb értékűnek tartják és áttét gyanú esetén általában a bilateralis dissectio (idegrost-megőrzéssel) a követendő eljárás [15].

Indiana-séma
A disszekció határa cranialisan az artéria és véna renalis, lateralisan az ureter, caudalisan az arteria iliaca communis oszlása. A medialis határ a tumor oldaliságától függően: bal oldali tumor esetén a vena cava inferior, jobb oldali tumor esetén az aorta középvonala. Ez a séma bal oldali tumor esetén is magában foglalja az interaortocavalis régiót.

Weissbach-séma
Ez az unilateralis séma a medialis határ tekintetében különbözik az Indiana-sémától. Bal oldali tumor esetén az arteria mesenterica inferior (AMI) alatt a disszekció nem terjed túl az aorta középvonalán, az AMI felett pedig az aorta medialis szélén [14,15].

Colleselli-séma
A Weissbach-séma kiterjesztésének tekinthető és a bilateralis dissectio alternatívájaként javasolják, ha a a műtét során a macroscopos kép alapján II/A. stádium merül fel. A dissectio határai az AMI felett megegyeznek a bilateralis dissectio határaival, az AMI síkja eredés alatt azonban nem érinti az ellenoldali területet.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Idegrost-megőrzés
Elvileg az összes RLA típus kombinálható idegrost-kímélettel, ami a truncus sympathicus, az L-II-IV postsynapticus idegrostok és az aorta bifurcatio előtti plexus nyirokcsomó disszekció előtti azonosítását és megőrzését jelenti. A legjobb eredményt (>98% antegrad ejakuláció megőrzés) az unilateralis dissectio és az operált oldali idegrost-megőrzés kombinálásával érhető el. A Donohue-által közölt klasszikus „idegkímélő RLA", a Weissbach-sémának megfelelő terület-megőrzést kombinálja a tumor oldali idegrost-megőrzéssel.
Az ejakuláció szignifikánsan kisebb arányban őrízhető meg postchemotherapiás RLA során.

3.6.4.2. Postchemotherapiás RLA
Míg az utóbbi években a primér RLA visszaszorulása észlelhető, a postchemotherapiás RLA jelentősége növekedni látszik. A posztkemoterápiás RLA során dissecalandó terület határaiban nem teljes az egyetértés. Egyesek elegendőnek tartják a makroszkópos maradék resectióját. Legáltalánosabban elfogadott az az alapelv, hogy el kell távolítani az összes makroszkópos maradékot, továbbá a séma szerint dissecalni kell mindazt a területet, ahol a kemoterápia előtt áttét gyanú volt.

3.6.4.2.1. (Kényszerű) „Desperate" RLA
A „desperate" RLA a posztkemoterápiás műtét egy különleges fajtája. Olyan esetben végezük, amikor a klinikai adatok szerint a betegség progrediál, tehát a „salvage" RLA feltételei hiányoznak, ugyanakkor nyilvánvaló, hogy a betegnek nincs egyéb esélye a túlélésre.

3.6.4.2.2. (Second-look) „Redo" RLA
Korábbi inkomplett RLA után végzett kemoterápiát követő nyirokcsomó disszekciót jelent[16].

3.6.4.2.3. Laparoscopos RLA
Már 1992 óta ismert, hogy az RLA laparoscopos technikával is elvégezhető [17,18] (evidencia 3). Ugyanakkor csak kevés centrum számolt be jelentősebb műtéti számról és hosszútávú eredményekről [19, 20, 21]. Európában ennek akadálya elsősorban a kemoterápia és a surveillance előnyben részesítés, az Egyesült Államokban pedig az RLA monoterápiában történő alkalmazásához való ragaszkodás [3, 22].
Fontos a laparoscopos RLA (L-RLA) szerepének definiálása, miután az urológiai laparoscopos gyakorlat növekedésével egyre több centrum lesz technikailag képes a beavatkozás elvégzésére minimális morbiditás mellett.
Az L-RLA-t nagyobb számban végző centrumokból származó tanulmányok bizonyítják, hogy szignifikánsan kisebb morbiditás mellett a L-RLA diagnosztikus értéke a nyitott műtétével megegyező és nincs különbség a hosszú távú eredményekben, ha a nyirokcsomó áttétes betegek adjuváns kemoterápiában részesülnek [18, 20, 23, 24] (evidencia 3). Az L-RLA terápiás értékéről kevés és ellentmondásos adat áll rendelkezésre [23, 25, 22].
Mindezen bizonyítékok alapján az L-RLA elsődleges indikációja elsősorban a pontos patológiai stádium megállapítás és ettől függően megfigyelés vagy adjuváns kemoterápia alkalmazása. Amennyiben a korrektül disszekált műtéti terület preparátumában áttét nincs, akkor megfigyelés javasolt [20, 21].
Az intraoperatívan észlelt metastasis gyanú esetén két stratégia követhető a preoperatív beteg tájékoztatás alapján [26]: (1) ha a beteg vállalja az adjuváns kemoterápiát és az áttét maradéktalan dissectioja laparoscoposan kivitelezhető, akkor az L-RLA folytatása és 2 széria BEP javasolt. (2) ha a beteg a kemoterápiától elzárkózik vagy a maradéktalan dissectiója technikailag nem biztosítható, úgy nyílt bilateralis RLA-ra történő konverzió a követendő eljárás.

A postkemoterápiás maradék laparoscopos dissectioja csak egyoldali és kis volumenű elváltozás esetén jöhet szóba, ha az aktív tumor valószínűsége kicsi és kemoterápia előtti tumornak megfelelő terület maradéktalan disszekciója megvalósítható [27].

A laparoscopos RLA során az antegrad ejakuláció legalább olyan arányban megőrizhető, mint nyitott idegkímélő RLA-t végezve [18, 26, 28].

3.4.6.3. Az RLA indikációja a nem-seminoma típusú heretumorok kezelésében

3.6.4.3.1. Klinikai I. stádium
A klinikai I. stádiumú nem-seminoma kezelésében jelenleg három megközelítés ismeretes: (1) surveillance (tervszerű ellenőrzés; halasztott kemoterápia szükség esetén), (2) primer kemoterápia, (3) primer RLA.
Függetlenül a kezdetben alkalmazott stratégiától, a gyógyulás 99%-os, az egyes eljárások azonban jelentősen különböznek a mellékhatások fajtái és azok megjelenésének ideje szempontjából.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Európában az utóbbi években a primer RLA háttérbe szorulni látszik a „kockázathoz igazított" stratégia rovására, míg az Egyesült Államokban megőrizte a szerepét. Az ún. „kockázathoz igazított" kezelés általánosságban a surveillance és a primer kemoterápia közötti választást jelenti „rizikó faktorok" alapján [3].

Surveillance és „kockázathoz igazított kezelés"

Elméletileg a surveillance jelentheti a beteg számára a legkevésbé invazív kezelést. Alapját az a tény adta, hogy a klinikai I. stádiumú nem-seminomás betegek 60-70%-a valóban nem hordoz áttétet, ezen betegeknél bármiféle további beavatkozás „túlkezelésnek" számít. A hatékony cisplatin tartalmú kemoterápia megjelenésével lehetővé vált az áttétes daganatok eredményes kezelése, így a surveillance egy halasztott terápiát jelent azoknál, akiknél relapsus lép fel, de igazából azok profitálnak akiknél nem jelentkezik áttét. A relapsus helye 70-80%-ban a retroperitoneum, és a kiújulás mintegy 10%-ban két év után jelentkezik.

A jó gyógyulási esély csak a relapsus korai felismerése esetén garantált. Ezért az első két évben intenzív ellenőrzés szükséges (havonta fizikális vizsgálat, markerek, mellkas röntgen, kéthavonta CT vagy UH/CT váltakozva), de a követés legalább 5 évig szükséges. Megfelelő gondozói team, diagnosztikai háttér és beteg compliance feltétele a stratégia alkalmazásának. Csak centrumokban van esély a jó eredmények reprodukálására: Holland adatok szerint legalább 5 eset/év szükséges [29].

A kezdeti „szelektálatlan" surveillance-szériák 30-40%-os relapsus aránya elfogadhatatlanul magas volt [30, 31]. A relapsus valószínűsége csökkenthető az ún. rizikó faktorok bevezetésével (paraméterek, melyek megjósolják a relapsust). Különböző munkacsoportok számos ilyen rizikó faktort mutattak ki, melyek többsége hisztopatológiai jellemző (lymphaticus invasio, vascularis invasio [32], embryonalis cc. komponens százalékos aránya, abszolút volumene, MIB-1 score >70% [33, 34], tumor mérete, rete testis érintetség, szikzacskó tumor komponens [32], flow-citometria) bár leírtak radiológiai paramétereket is [7]. Mindazonáltal a faktorok többsége (1) nem kellően specifikus és szenzitív [34], (2) speciális vizsgálatot, felkészültséget igényel, (3) többségüket retrospektív vizsgálatban mutatták ki, kevés a prospektíven tesztelt, (4) nehezen reprodukálhatóak [22]. Jelenleg a lymphovascularis invázió az egyetlen általánosan elfogadott rizikó faktor a (rejtett) áttét vonatkozásában (relapsus). A legkedvezőbb adatok szerint ezen paraméter hiánya esetén „csak" 20% a relapsus esélye. A helyes értékeléshez centrum patológus szükséges [35, 36], de a más intézetekből küldött blokk - a korlátozott minta miatt - gyakran nem értékelhető, vagy tévesen negatív eredményt ad [37, 38].

Nincs megbízható „standard" adat arra vonatkozóan, hogy a klinikai I. stádiumú nem-seminomák esetében milyen gyakori a lymphovascularis invasio. A legtöbb beszámolóban ez 50% körül volt [33, 39, 34] (evidencia 1b), az utóbbi években azonban olyan közlemény is megjelent, ahol ez az arány 71% [36], ami - tekintve, hogy a rejtett áttét gyakorisága valószínűleg nem nőtt (sőt!) - nyilvánvalóan a „névlegesnél" alacsonyabb specificitást jelez. További rizikó faktorok (pl. embryonalis cc. arány) bevezetésével sem sikerült lényegesen a relapsus arányt 20% alá csökkenteni és az alacsony specificitás miatt egyre több valójában áttétmentes beteg kerül a „magas kockázatú" csoportba. Következésképpen a „kockázathoz igazított" stratégia a betegek többségének kemoterápiát jelent és a surveillance-ra kerülő kisebbségnél még mindig jelentős marad a relapsus ráta.

Összefoglalva: a surveillance egy elfogadott terápiás stratégia a klinikai I. stádiumú nem-seminomás betegek egy erősen szelektált csoportjában, ha biztosítottak a feltételek, a beteg informált, akarja ezt a stratégiát és várhatóan együttműködik. Erősen ajánlott az írásos tájékoztatás és beleegyezés, melyben ki kell térni az alábbi szempontokra: (1) a relapsus kockázata (valószínűsége), (2) várható kezelési eljárások relapsus esetén, (3) alternatív eljárások ismertetése (előnyök, hátrányok), (4) az ellenőrző vizsgálatok módja és azok ütemezése (időpontok, tervezett vizsgálatok, legalább az első két évben). A surveillance-t managelő orvosnak folyamatosan követnie, dokumentálnia kell a beteg compliance-t és alternatív terápiát kell kezdeményeznie nem együttműködő beteg esetén.

3.6.4.3.2. Klinikai II. stádium

A képalkotó vizsgálatok akár 20%-ban tévesen magas stádiumot mutatnak. Ezeknél a betegeknél az RLA szövettana negatív, azaz patológiai I. stádiumúak és elkerülhetik a kemoterápiát. Ha a primer tumor teratoma eletem tartalmazott, akkor a retroperitonealis lymphadenectomia is nagy valószínűséggel tartalmaz teratoma elemet, ami gyakran kemorezisztens [40]. Kis volumenű áttét (pN1) esetén RLA után választható opció a megfigyelés is, ekkor a kemoterápia csak a kb. 20-30%-ban jelentkező relapsus esetén szükséges [10]. RLA után adjuváns kezelésként elegendő 2 széria BEP, szemben a primer kezelésként alkalmazott 3-4 ciklus kemoterápiás kezeléssel. Bizonyított, hogy a kemoterápia számos hosszú távú kihatása dózisfüggő [12, 13].

II/A. stádiumban az unilateralis (Colleseli) séma elfogadott, de II. stádiumban általánosságban radikális bilateralis dissectio szükséges.

II/C. stádiumban primer kemoterápia javasolt, mer nagy az irresecabilis tumor valószínűsége. Kivételt képez a tiszta seminoma, mert egyesek szerint annak primer resectioja javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az utóbbi időben a primer RLA indikációja szűkülni látszik. Fennáll a veszélye annak, hogy a primer RLA elhagyásával a bonyolult és kétséges kimenetelű („desperate") postkemoterápiás RLA-k száma növekedni fog, továbbá a sebészi gyakorlat csökkenésével a kedvezőtlenebb szövődmény-profilra is számítani lehet.

II. stádiumú NSGCT esetén, amennyiben primer kemoterápia a választás, két ciklus után restaging javasolt. A daganat növekedése esetén terápia módosítás szükséges. Ha 4 ciklus után sem lehet elérni komplett remissziót (csak <1 cm retroperitonealis lézió), javasolt a maradék sebészi eltávolítása.

Reziduális tumor resectio (postkemoterápiás RLA, salvage RLA)

A postkemoterápiás RLA legáltalánosabban elfogadott indikációi a következők:

- Non-change, vagy partialis remissio kemoterápia után
- Normalizálódott, vagy plateau markerek
- Növekvő teratoma szindróma
- Késői relapsus

Egyesek javasolják a postkemoterápiás RLA elvégzését minden esetben, ha a primer daganat teratoma elemet tartalmazott.
Ultimum refugiumként a kemoterápiára rezisztens, progrediáló tumor esetén is szóba jöhet az RLA („desperate", kényszer - RLA), ha remény van a tumor maradéktalan sebészi resectiojára.

Ajánlás - Retroperitonealis lymphadenectomia

Az RLA szerves része marad a nem-seminomák multimodalis kezelésének. A betegség klinikai stádiumához és a műtét időzítéséhez (primer vagy posztkemoterápiás) igazítottan uni- vagy bilateralis dissectiót kell végezni, azonban minden esetben törekedni kell legalább az egyik oldalon a LII-IV postganglionaris idegrostok megőrzésére.
A primer RLA biztosítja a patológiai stádium korai definiálását: pN0 esetben elegendő a megfigyelés, pN+ stádiumban 2 ciklus BEP séma szerinti adjuváns kemoterápia elegendő. A betegek követése egyszerűbb, mert retroperitonealis relapsus ritkán fordul elő. Megfelelő felkészültség és gyakorlat mellett a műtét hosszú távú morbiditása csekély.
Amennyiben az RLA során eltávolított nyirokcsomók feldolgozása pN0 státuszt (patológiai I. stádium) igazol, akkor adjuváns kemoterápia nem szükséges, protokoll szerinti követés javasolt. Kis volumenű áttét (pN1) esetén a megfelelően informált beteg kívánsága alapján választható a szoros megfigyelés is, de két ciklus adjuváns BEP kezeléssel pN+ a relapszus valószínűsége minimálisra csökkenthető (< 1%).
Primer (induktív) kemoterápiát követően javasolt a retroperitonealis maradék dissectiója, ha nem következik be komplett remisszió, vagy a daganat teratoma elemeket tartalmazott.
Kemoterápiás kezelésre nem reagáló retroperitonealis áttét esetén - ultimum refugiumként egyedi mérlegelés alapján meg lehet kísérelni a sebészi resectiót.

3.7. A heredaganatok sugárkezelése

3.7.1. A seminoma sugárkezelése

A magas castratiot követően - a szövettani lelettől, a staging-vizsgálatok eredményeitől, ill. a stádiumtól függően - a rekesz alatti nyirokrégiók sugárterápiáját végezzük, melynek célja a nyirokcsomó áttétek kezelése, ill. az áttétképződés megelőzése - tekintettel a seminoma típusú daganatok sugárérzékenységére.
Bizonyos esetekben azonban a sugárterápiától el lehet tekinteni. Ilyen például a *spermatocytás seminoma* - minimális áttétképzési hajlama miatt, valamint a korai I.A. stádium esetén, szoros követést végezve. A betegség előrehaladottabb stádiumaiban kemoterápia a választandó kezelési mód.

3.7.1.1. A sugárterápia kivitelezése

A sugárkezelést két szemközti, AP-PA mezőből végezzük, naponta mindkét mezőt irradialva.
PAO vagy PAO-PIL regiok besugárzása esetén 18 MV-X, ha inguinalis regiot *is* kezelünk, akkor 6 MV-X fotont alkalmazunk.
A napi dózis: 1,8-2 Gy/góc, fókusz-bőr távolság lehet 100 cm, ill. izocentrikus beállítást is használhatunk.
A gerincvelő védelme a - későbbiekben megadott -, viszonylag alacsony dózisok mellett nem szükséges.
Az ellenoldali, maradék here védelme érdekében a sugármező alsó szélétől az minimum 3 cm-re legyen; ha PIL, vagy inguinalis mezőt is kap a beteg, mindenképpen érdemes heretakarást is alkalmazni a szórt sugárzások kivédésére.

3.7.1.2. Céltérfogatok:

Paraaortalis mező (PAO): (csak I.A stadium esetén):

Felső szél: XI. háti csigolya felső zárólemeze
Alsó szél: V. lumbalis csigolya alsó zárólemeze

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Oldalsó szél: a lumbalis csigolyák processus transversusainak vonala - ha nincs ezt meghaladó (kb. 2 cm-es biztonsági zónával együtt) - megnagyobbodott nyirokcsomó. Bal oldali heretumornál a bal-, jobb oldali heretumor esetében mindkét vese hílusi nyirokcsomókat is bele kell venni a sugármezőbe.

PAO és azonos oldali parailiacalis (PIL) mező

Felső szél: XI. háti csigolya felső zárólemeze

Alsó szél: a szeméremcsont ramus superior alsó széle (esetleg a vápatető vonala az ellenoldali here sugárvédelme érdekében)

Oldalsó szél: a lumbalis csigolyák processus transversusainak vonala, - ha nincs kimutatható nagyobb nyirokcsomó; az L.V. csigolya azonos oldali pr. transv.- tól az azonos oldali vápatető külső sarka felé irányítva, illetve az L.V. csigolya ellenoldali proc. transv.-tól az azonos oldali foramen obturator medialis-felső sarkáig. A PIL mező külső széle a linea terminalistól 1,5-2 cm-re lateralisan, függőlegesen halad.

PAO + azonos oldali PIL mező + azonos oldali inguinalis mező

Felső és oldalsó szél: megegyezik a fentebb leírtakkal, azzal a különbséggel, hogy az előzőekben jelzett pontoktól függőlegesen haladnak az oldalsó szélek az alsó szél vonaláig.

Alsó szél: a foramen obturator alsó kontúrja

PAO + kétoldali PIL mező, valamint PAO + kétoldali PIL + egy- vagy kétoldali inguinalis *mező* esetén a fentiekben részletezett mezőhatárok érvényesek, mindkét oldalon

3.7.1.3. Dózisok:

(kemoterápia nélkül)

N0	*~25,2 Gy/góc (1,8 Gy/góc esetén)*
N1	*~25,2 Gy/góc + 5,4 Gy/góc boost a megnagyobbodott nyirokcsomóra (1,8 Gy/góc esetén)*
N2	*~25,2 Gy/góc + 10,8 Gy/góc boost a megnagyobbodott nyirokcsomókra (1,8 Gy/góc esetén)* *(inkább kemoterápia az elsődlegesen választandó kezelés)*
N3	*Kemoterápiával kell indítani a kezelést*

Ha a kemoterápiát követően kerül sor a residualis nyirokcsomók besugárzására, akkor az irradiáció előtt ismételt hasi CT-vizsgálat szükséges. A sugárterápia dózisa a residualis nyirokcsomók méreteitől függ.

3.7.1.4. Abszolút, vagy relatív kontraindikációk:

- egy működőképes-, vagy patkóvese (a vesekárosodás veszélye jelentős).
- előzetes RLA esetén, mert ilyenkor a rekesz alatti nyirokkeringés jelentős megváltozásával kell számolnunk.

3.7.2. A non-seminoma sugárkezelése:

elbírálása mindig egyedi, mert kevésbé sugárérzékeny, mint a seminoma, kemoterápiára viszont általában jól reagál.

Kemorezisztencia, irresecabilis reziduális tumor, illetve áttétek esetén a sugárkezelés indokolt lehet.

A seminoma típusú heredaganatok fentiek szerinti sugárkezelése nemzetközi ajánlások (pl. NCCN), klinikai vizsgálatok, tanulmányok eredményeiből nyert evidenciák alapján történik.

I. stádiumú seminomák irradiatioját high-level evidenciák alapján (Ia-1b) végezzük.

Válogatott, T1 tumorok kezelés nélküli szoros követése 2b szintű evidencia.

Carboplatin monoterápia (alternatív kezelés I.St. seminomáknál) alacsony, 3 szintű evidencia.

II. stádiumú seminomák sugárkezelése 2a szintű evidencia.

3.8. Kemoterápia

Megfelelő tapasztalattal rendelkező centrumokban célszerű végezni, mert az eredmények 30%-kal jobbak.

3.8.1. A gyógyszeres kezelés célkitűzései

Többségében kuratív, részben palliatív.

Adjuváns: Castratio, RLA, metastasectomia után és micrometastasis gyanúja esetén. Megítéléséhez a műtéti és részletes hisztológiai leírás elengedhetetlen.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Neo-adjuváns: Disszeminált primeren műtéttel nem kezelhető betegek ellátására. A herében a meglevő barrier miatt a kemoterápiás gyógyszerek kis koncentrációban jutnak be, ezért előrehaladott esetekben a castratiot lehetőleg el kell végezni.

A metastaticus csírasejt típusú heredaganatos betegek terápiás döntéséhez az

IGCCCG szerint prognosztikai faktorok alapján az alábbi osztályozást használjuk:

Jó prognózis	
Nem-seminoma	**Seminoma**
primer testis/retroperitonalis kiindulású	bármely primer kiindulású hely
és	és
csak pulmonalis áttét	csak pulmonalis áttét
jó markerek: mind	normal AFP
AFP<1000 ng/ml	bármely beta-HCG
ß-HCG<5000 ImU/ml	bármely LDH
LDH<1,5 x N*	
Átmeneti pronózis	
primer testis/retroperitonalis eredetű	Bármely primer eredetű
csak pulmonalis metastasis	visceralis metastasis (kivéve tüdő)
közepes serum marker szint: bármely	normal AFP
AFP 1000-10000 ng/ml és/vagy	bármely beta-HCG
ß-HCG 5000-50000ImU/ml és/vagy	bármely LDH
LDH 1,5-10 x N	
Rossz prognózis	
primer mediastinalis kiindulású vagy	nincs
nem pulmonalis visceralis metastasis vagy	
rossz serum marker szint: bármely	
AFP >10000ng/ml	
ß-HCG >50000 ImU/ml	
LDH > 10 x N*	

-N*: a normál érték felső határa

Az előbbi osztályozás jelentősége az, hogy jó prognózis esetén a kurabilitás 90%, átmeneti prognózisnál 70%, rossz prognózisnál 25-50% között van.

3.8.2. Használható gyógyszeres kombinációk

3.8.2.1. VPB (csak adjuváns vagy klinikailag megítélhető kis tumortömeg esetén)

Vinblastin	6,0 mg/m^2	1-2. nap iv.
Cisplatin[a]	20 mg/m^2	1-5. nap iv. infusio
Bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nap im.

A ciklusokat 3 hetente ismételjük.

3.8.2.2. BEP (klinikailag megítélhető kiterjedt tumortömeg esetén, de választható adjuváns és kis tumortömeg esetén is)

Bleomycin	30 mg	2., 9., 16., nap im.
Etoposid (Vepesid)	100 mg/m^2	1-5. nap iv. infusio
Cisplatin[a]	20 mg/m^2	1-5. nap iv. infusio

A ciklusokat 3 hetente ismételjük.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.8.2.3. Bleomycin kontraindikáció esetén EP

Etoposid (Vepesid)	100 mg/m^2	1-5. nap iv. infusio
Cisplatin[a]	20 mg/m^2	1-5. nap iv. infusio

3.8.2.4. VIP/PEI (másodlagos, harmadlagos kezelésre)

Etoposid (Vepesid)	100 mg/m^2	1-5. nap iv. infúzió
Ifosfamid[b] **(Holoxan)**	1,2 g/m^2	1-5. nap iv. infúzió
Cisplatin[a]	20 mg/m^2	1-5. nap iv. infúzió

Megjegyzés: a kezeléseket 3000 ml hidrálással, VIP alkalmazásakor a vizelet alkalizálásával, 0, 4, 8 órakor az Ifosfamid napi dózisa 20%-ának megfelelő Uromitexan iv. adásaival lehet végezni vagy az Ifosfamid adagjával azonos dózisban 1 alkalommal több órás vagy folyamatos infúzióban. Normális vizelet, máj- vesefunkció, hematológia értékeke esetén 4 hetente ismételhető.

3.8.2.5. VeIP
BEP utáni relapsus vagy resistencia esetén második kezelésként alkalmazzuk.

Vinblastin (Velban - USA)	0,11 mg/kg vagy 4,1 mg/m^2	1-2. nap iv.
Ifosfamid[b] **(Holoxan)**	1,2 g/m^2	1-5. nap iv. infúzió
Cisplatin[a]	20 mg/m^2	1-5. nap iv. infúzió

3.8.2.6. TIP (BEP, VIP kezelés után választható) (evidencia 2b) [1, 2, 3]

Paclitaxel	250 mg/m^2	iv. (24 órás infúzió)	d1
Cisplatin	20 mg/m^2	iv. (30 perces infúzió)	d 2-6
Ifosfamid[b]	1200 mg/m^2	iv. (1órás infúzió) mesna uroprotectioval	d 2-6

Ifosfamid beadási módja lásd 3.8.2.4. pont alatt.

3.8.2.7. Gemox (Cisplatin rezisztencia esetén) (evidencia: 2b.) [4, 5]

Gemcitabin	1000 mg/m^2	iv. (30 perces infúzió)	d 1+8
Oxaliplatin	130 mg/m^2	iv. (2 órás infúzió)	d1

[a] Prae- és post hidrálás; [b] + Mesna védelem

4. Primer kezelés

A beteg kezelésére a TNM, ill. a klinikai stádium szerint az alábbi sémát ajánljuk:
4.1. A seminoma kezelése castratio után

I/A. stádium

- PAO besugárzás (25,2 Gy) - standard kezelés (evidencia 1).
- Surveillance („watch and wait") - Négy nagy meta-analízis azt mutatja, hogy a relapsus mentes ráta 82,3%. A multivariáns analízis szerint a relapszusra legfontosabb prediktív faktro a 4 cm feletti tumornagyság és a rete testis infiltráció. A relapsus leggyakrabban az intradiaphragmaticus nyirokcsomókban alakul ki. Ezeknek a kezelésére radioterápia elegendő, csak 20%-ban szorulnak kemoterápiára. A surveillance-ben részesülő I-es stádiumú seminomák túlélése 97-100%. A surveillance programban részesülő betegek intenzív követési programban kell, hogy részesüljenek minimum 5 évig. A relapsus 70%-a a castratiot utáni 2 éven belül jelenik meg, azonban 7%-ban 6 év után is megjelenhet [6-9] (evidencia 2). Intézeti gyakorlat: tumornagyság ≤ 3 cm, nem lehet sem ér-, sem nyirokér-, sem rete testis, mellékhere, tunica albuginea infiltráció. A szérum tumormarkereknek és az LDH-nak is fiziológiás határon belülinek kell lennie.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- Adjuváns mono-kemoterápia - MRC TE19 és EORTC 30942. számú randomizált trial-ek szerint az adjuvánsan adott sugárterápia és az egy ciklus AUC7-es Carboplatin kezelések relapsus idejében, rátájában és a 4 éves túlélés mediánjában nem volt szignifikáns különbség. 2 ciklus adjuváns Carboplatin 1-3%-ra csökkentette a relapszust, de a hosszú távú túlélés még nem ítélhető meg. A relapsus idő mediánja ~5 hónap volt, de több mint 5 év után is észleltek relapsust [10-13] (Carboplatin evidencia 1). A radioterápia és a surveillance alternatívájaként ajánlják.
- RLA (retroperitonealis lymphadenectomia) - Prospektív, nem randomizált tanulmányban radioterápiával hasonlították össze. A retroperitonealis relapsus ráta 9,5% volt a primer RLA után, ezért I. stádiumú seminománál nem ajánlják [14].

I/B stádium
- PAO + azonos oldali PIL régió besugárzása (25,2 Gy; Scrotalis infiltráció esetén az azonos oldali inguinalis régiót is be kell sugarazni).
- Vascularis érbetörés esetén 2 ciklus VPB vagy BEP.

II/A stádium
- PAO + PIL régió besugárzás (25,2 Gy) + 5,4 Gy boost a megnagyobbodott nyirokcsomókra.
    - Vesehilus környéki PAO metastasis esetén csak az azonos oldali PIL
    - Vesehilus alatti PAO érintettség esetén kétoldali PIL
- Vénás érbetörés és/vagy PAO régió besugárzás kontraindikációja esetén (pl. patkóvese, stb.), vagy mert a beteg a sugárkezelést nem fogadja el, 3 ciklus BEP vagy 4 ciklus EP (jó prognózis).

II/B stádium
- PAO + kétoldali PIL régió besugárzás (25,2 Gy + 10,8 Gy boost a megnagyobbodott nyirokcsomókra).
    - (Scrotalis infiltráció esetén az azonos oldali inguinalis régiót is be kell sugarazni)
    - Radio- és kemoterápia kontraindikációja esetén RLA - alternatív
- Vénás érbetörés és/vagy PAO régió besugárzás kontraindikációja esetén (pl. patkóvese, stb.), vagy mert a beteg a sugárkezelést nem fogadja el, 3 ciklus BEP vagy 4 ciklus EP (jó prognózis) [15].

II/C - III/A stádium
- Amennyiben kemoterápia alatt és után csak PR-t észlelünk, kiegészítő sugárkezelés is szóba jön.

Amennyiben a daganatos oldalon a sugárkezelést megelőzően, korábban inguinalis/scrotalis műtét történt (pl sérvműtét, orchiopexia, vasectomia, stb.), célszerű besugarazni az azonos oldali PIL és inguinalis régiót is - a stádiumtól függetlenül.

4.2. Nem-seminomák sebészi és alternatív kezelési módjai

UICC stádium I	Stádium II/A, B	Stádium II/C, és III.
1. Unilaterális RLA	1. Bilaterális RLA + obszerváció	1. Induktív kemoterápia (4 ciklus BEP)
2. Surveillance (wach and wait; wait and and see; szoros követés)	2. Bilaterális RLA + adjuváns kemoterápia	2. Primer kemoterápia ± salvage RLA vagy metastesectomia
2. Primer kemoterápia	3. Primer kemoterápia ± salvage RLA	

A kezelési alternatívák közötti választást az egyes klinikai stádiumok rizikófaktorainak jelenléte vagy hiánya dönti el.
A legjobban kidolgozottak az UICC stádium I. rizikófaktorai, melyek az occult retroperitoneális nyirokcsomóáttét valószínűségére utalnak. Bármelyikük jelenléte kizárja a „wait and see" lehetőségét. A műtét versus primer kemoterápia kérdésében elsősorban a beteg fertilitásának megtartása, másodsorban alkati okok (extrém obesitás, patkóvese, stb.), valamint a beteg preferenciája dönt. Az alternatív kezelési módok előnyeiről/hátrányairól a beteg tényekre alapozott módon felvilágosítandó!

UICC stádium I - rizikófaktorai:
1. Szövettani típus: seminoma/nonseminoma
2. Intra és peritumorális ér és/vagy nyirokérinvázió
3. Rete testis, tok, funiculus érintettsége
4. Embryonális carcinomás komponens 50% felett
5. Daganat mérete: nonseminoma 2 cm ↑↓
   tiszta seminoma 3 cm ↑↓

Teratoid vagy yolk sac komponens a primer tumorban
Magas castrációt követően marker pozitív/negatív helyzet

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Mindezek alapján ***2 csoportot*** különböztetünk meg:

1) Alacsony rizikó:

Rizikófaktor negatív
Nyirokcsomó áttét valószínűsége 23%
Javasolt kezelés: „surveillance" - szoros követés (wait and see)

2) Magas rizikó:

Rizikófaktor pozitív
Nyirokcsomó áttét valószínűsége 84%
Javasolt kezelés:
a) RLA bilaterális
b) primer kemoetárpia (2-4 ciklus)

UICC stádium II - fő rizikófaktora a retroperitoneális nyirokcsomóáttét mérete:

1. *Low volume stage II*: 3 cm-nél kisebb retroperitoneális nyirokcsomóáttét esetén bilaterális RLA +adjuváns kemoterápia
2. *High volume stage II*: 3 cm feletti nyirokcsomóáttét esetén primer/induktív kemoterápia + szükség szerint salvage RLA

Az előrehaladott stádiumbeli (UICC stage II/C - bulky disease és III) salvage sebészi kezelése (salvage RLA):
Indikáció:

1. Minimum 4 széria induktív kemoterápiát (BEP) követően kialakuló parciális klinikai remissio (maradék mérete 1-2 cm-nél nagyobb).
2. Normalizálódott vagy normalizálódó markerszintek (marker + helyzet kényszerindikáció!)

Prognosztikai faktorok salvage RLA során:

Parciális remisszió eléréséhez szükséges induktív kemoterápiás szériák száma:	4-6 széria ↑↓
Komplett/inkomplett sebészi resectio - túlélés	84% vs.60%
A postkemoterápiás szövettan - túlélés necrosis/fibrosis	77-89%
Érett teratoid rest.	84-93%
Aktív carcinoma	44-66%

Second-look RLA, marker pozitív helyzetben végzett resectio túlélése a legrosszabb (60% alatti).

Az induktív kemoterápia + salvage RLA kezelési mód előnyei:

1. Az egyetlen mód a retroperitonealis maradék természetének megítélésére (CT, MRI, markerek, sőt a PET sem megbízhatóak)	
2. Az induktív kemoterápia elősegíti a resectiot, a regresszió mértéke prognosztikai értékű.	
3. A kemoterápia maradék kiérését eredményezi, előfordulás:	
Necrosis/fibrosis	45-50%
Érett teratoid elem	35%
Élő, aktív carcinoma	15-20%
4. A kemoterápia utáni szövettan a további kemoterápia vezérfonala.	
5. A kemoterápia utáni maradék szövettana prognosztikai értékű.	

I/A stádium (T1,N0,M0; nincs vascularis invázió) alacsony kockázat

A képalkotó technikák kevésbé érzékenysége miatt a nem-seminoma típusú csírasejt tumorokban 27-30%-ban subklinikai metastasisok vannak jelen. Orchiectomia után a surveillance-t választjuk, akkor ez a későbbiekben meg is jelenik. A prognosztikai faktorok figyelembe vételével a kockázati faktoroknak megfelelő kezelési lehetőségek közül választunk.

- ***Survaillance*** („wait and see"; szoros követés) - Tumornagyság < 2 cm soliter tumor; nincs ér-, nyirokér invasio; rete testis és a tunica albuginea nem infiltrált; a felvilágosított beteg a szoros kontrollokat vállalja és megfelelően együttműködik és ezt írásban is elfogadja. A várható relapszus 27-30%. Relapszus az első évben 80%-ban, a második évben 12%-ban és a harmadik évben 6%-ban, 4-5 év után 1%-ban várható. [16-18]. A relapszusba került betegek 35%-nál a relapszus idején a tumormarker normális szérum szintű. A relapszus 60%-ban a retroperitoneumban jelenik meg. Ezek minél további, II/A. stádiumban történő felfedezéséhez szoros kontroll szükséges. A feltételek szigorú betartása mellett az OS azonos az e csoportban lévő más terápiás eljárásokéval. (Evidencia: 2.)
- ***Idegkímélő RLA*** - Negatív nyirokcsomó szövettan esetén observatio. Az RLA utáni követés egyszerűbb és olcsóbb. Jelenleg a laparoscopos RLA alternatívnak tűnik, de még standard eljárásnak nem ajánlott.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

I/B stádium (pT2-4, N0,M0) magas kockázat

- Castratio és RLA után érinvasióval vagy anélkül 2 ciklus VPB vagy BEP (evidencia: 1.). 2 cm-nél nagyobb tumornagyság, érett teratoma, rete testis, tunica albuginea, nyirokér infiltratio, mellékhere infiltratio, érinvázió (negatív prediktív érték 77%) [19]. Magas MIB-1 score (negatív prediktív érték 87%). [20, 8]. Ha a műtét során nem találnak metastasist, főleg a távoli áttétek valószínűsége 10%. Ha a kezelést két ciklus BEP vagy VPB-vel kiegészítik, a relapszus kevesebb, mint 2%-ra csökken. (Evidencia: 1.) Ennél a műtéti típusnál az ejakulációs zavar kockázata is jelentősen lecsökken (5-10% között van).
- RLA elutasítása esetén a kemoterápia egyedül is eredményes: 2 ciklus VPB vagy BEP (3-5 éves tumormentes túlélés azonos az előbbi pontban alkalmazottal) (evidencia: 2.).

I/S

- A castratio ± RLA után - a várható felezési időt figyelembe véve - észlelt emelkedett AFP; ß-HCG, NSE residualis betegséget jelez (residuum vagy távoli áttét). Castratio után észlelt emelkedett biológiai marker esetén a betegek 87%-nál a retroperitoneumban áttétet találnak. A kontroll vizsgálatok során, képalkotókkal végzett vizsgálatok negatívitása esetén talált emelkedett markerek okkult áttéteket vagy kontralateralis korán heretumort jelezhetnek. Amennyiben a kontralateralis tumor here UH-gal kizárható, 3 ciklus BEP kezelést adunk.

II/A-II/B (T1-4, N1) resecabilis stádium

- Castratio (lásd 3.3.1.) és RLA (lásd 3.1.2.3.) után 3-4 ciklus VPB vagy BEP (lásd 3.2.2.)
- Általános az egyetértés, hogy a fiziológiás tumormarkerek melletti nem-seminoma eseteinek kezelését - kivéve az érett teratomát - kemoterápiával kell kezdeni, ami alternatívája lehet a primer retroperitonealis lymphadenectomiának vagy a surveillance-nek [21]. A nem-seminoma II/A-B stádiumot emelkedett markerrel az IGCCG jó- vagy közepes prognózisú csoport szerint kell kezelni, azaz 3-4 ciklus BEP kezelést kapnak, valamint eredménytől függően salvage RLA-t végeznek. A betegek kb. 30%-a kemoterápia után nem kerül komplett regresszióba, és szükséges lesz a residualis tumor resectioja.
- Azok a betegek, akik nem akarják a primer kemoterápiát, a primer idegkímélő, retroperitonealis lymphadenectomiat választhatják 2 ciklus BEP vagy VPB adjuváns kemoterápiával. A primer kemoterápia és a primer retroperitonealis lymphadenectomia egy összehasonlítható opció. A gyógyulási ráta közel 98% [22, 23, 24], de a mellékhatások különbözőek.

4.3. Előrehaladott, metastaticus stádium

(II/C - III/A - III/B - III/C /T1-4,N2-3, M1/)

- Primer kemoterápia az IGCCG kockázati klasszifikációnak megfelelően 3-4 ciklus BEP (3.3.2.2.). Ebben a stádiumban ez a séma igazoltan jobb, mint a VPB kombináció (Vinblastin + Cisplatin + Bleomycin) [25-27]. A kezelési adatok azt mutatják, hogy a 3 nap alatt és az 5 nap alatt leadott, azonos dózisú BEP séma hatás szempontjából egyenlő, de a 3 napos sémánál a toxicitás erősebb [28].
- Jó prognózis (IGCCG) esetén a standard kezelés 3 ciklus BEP-ből, vagy Bleomycin kontraindikáció esetén 4 ciklus PE.
- Közepes, vagy átmeneti prognózis (IGCCG) esetén 4 ciklus BEP a standard kezelés. Az 5 éves túlélési ráta 80%. A BEP-ből a Bleomycint elhagyni nem lehet, mivel az RR és a túlélés is szignifikánsan csökken [29, 30] (evidencai 1b.). A Cisplatint sem szabad Carboplatinra cserélni, mert több randomizált trial-ben is az RR és a túlélés szignifikánsan rosszabb volt [31, 32] (evidencia 1a). Ennek a csoportnak a prognózisa kevésbé kedvező, mint a jó prognózisú csoporté, ezért az EORTC GU Group BEP + Paclitaxel trial-t indított [33].
- Rossz prognózis (IGCCG, lásd. 3.3.) esetén a standard kezelés 4 ciklus BEP. A 4 ciklus PEI azonos hatású a BEP-pel, de toxicusabb [34]. Az 5 éves progressziómentes túlélés 45-50% között van. A nagy dózisú kemoterápia eddig nem igazolta a túlélés növekedést [35-37].

4.4. Residualis tumor resectio

- Nem-seminoma esetén, ha a residualis massza CT-vel mérve 2 cm-nél nagyobb, és a tumormerker normalizálódott, a sebészi resectio indokolt. BEP indukciós terápia után csak 10%-ban várható élő tumor, 50%-ban érett teratoma és 40%-ban necrosist, fibrosist találnak. [38-59].
- A seminoma residualis tumorát nem szükséges resecalni, de képalkotókkal és tumormarkerekkel tovább kell ellenőrizni [21, 60, 61]. Metastaticus seminoma kemoterápiája után a PET scan értékes eszköz, amellyel az élő residualis tumort detektálni lehet [62, 63]. Élő tumor detektálása esetén sugárterápia, salvage kemoterápia, olykor sebészi terápia is szóba jöhet.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.5. Másodlagos sebészi terápia utáni konszolidációs kemoterápia

- Residualis tumor resectio után, ha a szövettan necrosis, vagy érett teratoma, nem szükséges további terápia. Élő tumor vagy éretlen teratoma komplett resectioja utáni esetekben 2 ciklus konvencionális dózisú platina alapú kemoterápiát adunk (BEP, VPB), de vigyázni kell a Bleomycin kumulatív dózisával [64, 65].

4.6. Relapsus kezelése

- **Seminoma:** A cisplatin bázisú kombinált salvage kemoterápia az elsővonalbeli kemoterápia utáni relapsus esetén több mint 50%-os, hosszú ideig tartó remissiot eredményez. [66]. A választható kemoterápiás sémák: 4 ciklus PEI/VIP, vagy 4 ciklus VeIP. Ezek eredménytelensége, vagy ezek utáni relapsus esetén klinikai trial-ek ajánlhatók.
- **Nem-seminoma:** Az elsővonalbeli BEP terápia után a standard salvage kezelés konvencionális dózisú, 4 ciklus PEI vagy VeIP kezelésből áll. Jelenleg hazánkban a nagy dózisú salvage kemoterápia nem elérhető, bár fázis II. vizsgálatok alapján a túlélésben 10% javulást mutatott. [67, 68].
- Jelenleg a Paclitaxel, + Gemcitabin mutatott aktivitást a refrakter csírasejt tumorok kezelésében. Mindkét gyógyszer szinergikus a Cisplatinnal [69, 70], továbbá Cisplatin refrakter esetekben az Oxaliplatin tűnt aktívnak, különösen Gemcitabinnal kombinálva értek el hosszan tartó remissiot. a jó performance statusú és jó csontvelő funkciójú betegeken.

4.7. Lokális recidíva

Salvage kemoterápia utáni operabilis, residualis tumorokat a marker normalizálódása, v agy a marker plato elérése után 4-6 héten belül kell megoperálni. Marker progresszió esetén kemoterápiás sémát kell váltani és a residualis tumor resectioját csak akkor érdemes elvégezni, ha a tumor komplett resectioja lehetségesnek tűnik [71-80]. Hosszú túlélés elérhetősége 25% körül van.

4.8. Agyi áttét kezelése

Ha soliter metastasisról van szó, sebészi vagy sztereotaktikus sugárterápia jön szóba. Szisztémás relapsus esetén az agyi áttét csak ritkán izolált. Relapsusba került betegek multiplex áttétjeinél „whole brain" irradiatiot végzünk. Korábban semmilyen kezelésben nem részesült, több lokalizációban megjelenő metastaticus csírasejt tumoros betegeknél etoposid + carboplatin + bleomycin kombinált kezelés is sikeres lehet [81-83].

4.9. Sugárkezelés távoli áttétek esetén szóba jöhet (seminoma).

A mediastinum AP-PA szemközti mezőkkel 30-35 Gy/góc dózissal történő besugárzása.
Soliter agyi metastasis esetén műtét vagy sztereotaxiás besugárzás, majd 30 Gy teljes koponyabesugárzás (WBRT) adható.
Multiplex agyi metastasis esetén WBRT 30-36 Gy/góc dózissal.
Csontáttétek nagyon ritkán alakulnak ki, de megjelenésük esetén lokalizációtól függően sebészi-, sugárterápiától + bisphosphonátoktól várhatunk eredményt. A csontáttétek szinte mindig lítikusak.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

2. A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Holm M, Hoei-Hansen C, et al: Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. J. Urol. 2003; 170: 1163-1168.
2. Doherty AP, Bower M, Christmas TJ: The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. Br. J. Urol. 1997; 79: 242-252.
3. Albers P, Albrecht W, et al: EAU Guidelines on testicular cancer. Eur. Urol. 2005; (48)6: 885-894.
4. Hain SF, Maisely MN: Positron emission tomography for urological tumours. BJU Inter. 2003; 92: 159-164.
5. Geldart TR, Simmonds PD, Mead GM: Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. BJU Inter. 2002; 90: 451-455.
6. Addla S, Grey B, et al: Is salvage orchidectomy indicated in patients undergoing chemotherapy for metastasis germ cell tumour of the testis without prior orchidectomy? Eur. Urol. 2007; Suppl. 6(2): 157.
7. Leibovitch I, Foster RS, et al: Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J. Urol. 1995; 154: 1759-1763.
8. Donohue JP, Thornhill JA, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. J. Urol. 1993; 149: 237-243. EBM III.
9. Donohue JP, Thornhill JA, et al: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). J. Urol. 1995; 153: 85-89.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

10. Rabbani F, Sheinfeld J, et al: Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognosis factors for relapse. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2020-2025.
11. Behnia M, Foster R, et al: Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin inpathological stage II non-seminomatous testicular cancer: the Indiana University experience. Eur. J. Cancer 2000; 36: 475-475.
12. Fossa SD, de Wit R, et al: Quality of Life in Good Prognosis Patients with Metastatic Germ Cell Cancer: A Porspective Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). J. Clin. Oncol. 2003; 21(6): 1107-1118.
13. Bíró K, Noszek L, et al: Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek késői halláskárosodásának vizsgálata disztorziós otoakusztikus emissziós (DOAE) készülékkel. Oncology 2006. 70: 177-184.
14. Weissbach L, Boedefeld EA: Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. J. Urol. 1987; 138(7): 77-82.
15. Janetschek G, Hobisch A, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: laparoscopy versus open surgery andimpct of learning curve. J. Urol. 1996; 156: 89-94.
16. Kisbenedek L, Bodrogi I, et al: A second-look retroperitonealis lymphadenectomia eredményei az előrehaladott stádiumbeli rosszindulatú heredaganatok sebészi kezelésében. Magyar Urológia 1994; 6(4): 341-344.
17. Gerber GS, Bissada NK, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy: multi-institutional analysis. J. Urol. 1994; 152: 1188-1192.
18. Janetschek G: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. Urol. Clin. North Am. 2001; 28(1): 107-114. EBM III.
19. Bhayani S, Ong A, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancern: a long-term update. Urology 2003; 62: 324-347.
20. Steiner H, Peschel R, et al: Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single center 10-year experience. Urology 2004; 63: 550-555.
21. Albaqami N, Janetschek G: Laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection in the management of clinical stage I and II testicular cancer. J. Endourol 2005; 19(6): 683-692.
22. Abdel-Aziz KF, Anderson JK, et al: Laparoscopic and open retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testis tumors. J. Endourol. 2006; 20(9): 627-331.
23. Bhayani SB, Allaf ME, Kavoussi LR: Laparoscopic RPLND for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: current status. Urologic Oncology 2004; 22: 145-148.
24. Poulakis V, Skriapas K, et al: Laparoscopic and open retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testis tumors. J. Endourol. 2006; 20(9): 627-631.
25. Pizzocaro G, Nicolai N: Liver metastasis following laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in node positive clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis. Eur. Urol. 2004; 19(Suppl. 1): A95 (abstact MP19-21).
26. Rassweiler JJ, Frede T, et al: Laparoscopic radical retroperitoneal lymph node dissection for low-stage testis cancer. Atlas of the Urol. Clin. North. Am. 1999; 7(2): 65-77.
27. Corvin S, Kuczyk M, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testicular carcinoma. World J. Urol. 2004; 22: 33-36.
28. Pusztai Cs, Bagheri F, Farkas L: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of clinical stage I NSGCT. Eur. Urol. Meetings 2006; 1(1): 59.
29. de Wit R, Fizazi K: Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24(35): 5482-5492.
30. Sternberg C: The management of stge I testis cancer. Urol. Clin. North. Am. 1998; 25(3): 435-449. EBM IIB.
31. Oliver RTD, Ong J, et al: Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. Urology 2004; 63: 556-561.
32. Freedman LS, Parkinson MC, et al: Histopathology in the prediction or relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. The Lancet 1987; 2: 294-298.
33. Albers P, Ulbirght TM, et al: Tumor proliferative activity in predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. J. Urol. 1996; 155: 579-586. EBM IIB.
34. Albers P, Siener R, et al: Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J. Clin. Oncol. 2003; 20(8): 1505-1512.
35. Sesterhenn IA, Weiss RB, et al: Prognosis and other clinical correlates of pathological review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. J. Clin. Oncol. 1992; 10(1): 69-78. EBM III.
36. Lackner JE, Koller A, et al: The changing distribution of pT stage in testicular germ cell tumours from 1976 to 2005: a single center analysis of histopathological reports. Eur. Urol. 2007; Suppl. 6(2): 157.
37. Nicolai N, Pizzocaro G: A Surveillance Study of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: 10-Year Followup. J. Urol. 1995; 154(3): 1045-1049.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

38. Nicolai N, Miceli R, et al: A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. J. Urol. 2004; 171: 172-176.
39. Sheinfeld J. Motzer RJ et al: Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. J. Urol. 2003; 170: 1159-1162.
40. Foster RS, Baniel J, et al: Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in low stage nonseminomatous testicular cancer. J. Urol. 1996; 155(6): 1943-1945.

Sugárterápia

1. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer-management of early disease. The Lancet Oncology 2003;4:730-737.
2. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy int he adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN 18525328). J Clin Oncol 2005;23:1200-1208.
3. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I. seminoma: a randomized trial. Lancet 2005;366:239-300.
4. Gospodarowicz M, Sturgeon JF, Jewitt MA. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:160-173.
5. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol 1999;17:1146-1154.
6. Sultanem K, Souhami L, Benk V, et al. Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:455-459.
7. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, Classen J, Souchon R, Weinknecht S, et al. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. Int j Cancer 1999;83:823-827.
8. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, Classen J, Winkler C, Hartmann M, et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997;39:321-326.
9. Thomas GM. Para-aortic radiotherapy for stage I seminoma: a new standard. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996;35:413-414.

Kemoterápia:

1. Maridak J, Salek T, et al: Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. Neoplasma. 2005; 52(6): 497-501.
2. Kondagunta GV, Bacik J, et al: Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J. Clin. Oncol. 2005;Sep 20:23(27): 6549-55.
3. Mead GM, Cullen MH et al: A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical resarch council trial. Br J Cancer. 2005; Jul 25: 93(2): 178-84.
4. Kollmannsberger C, Beyer J, et al: Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study. J Clin Oncol. 2004; 22: 108-114.
5. Pectasides D, Pectasides M, et al: Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol. 2004; 15: 493-497.
6. Sharda N, Kinsella T, et al: Adjuvant radiation versus observation: a cost analysis of alternate management schemes in early stage testicular seminoma. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 2933-2939 EBM IIb.
7. Francis R, Bower M, et al: Surveillance for stage I testicular germ cell tumors: results and cost benefit analysis of management options. Eur J Cancer. 2000; 36: 1925-1932. EBM III.
8. Warde P, Gospodarowicz M, et al: Issues in the management of stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: S156.
9. Warde P, Spacht L, et al: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance? A pooled analysis. J Clin Oncol 2002; 20: 4448-4452. EBM IIa.
10. Oliver RT, Mason M, et al: A randomised comparison of single agent carboplatin with radiotherapy int he adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orhcidectomy: MRC TE19/EORTC 30982. Proc ASCO 2004; 23: 385. Abstract 4517, EBM Ib.
11. Aparicio J, Garcia del Muro X, et al: Multicenter study evaluating a dual policy of postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003; 14: 867-872.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

12. Krege S, Kalund G, et al: Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. Eur Urol 1997; 31: 405-407. EBM IIb.
13. Dieckman KP, Krain J, et al: Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. J Cancer Res Clin Oncol 1996; 122: 63-66 EBM IIb.
14. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. Scan J Urol Nephrol 1997; 31: 335-339. EBM III.
15. O'Sullivan JM, Huddart Ra, et al: Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. Ann Oncol 2003; 14: 91-96.
16. Read G, Stenning SP, et al: Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. J Clin Oncol 1992; 10: 1762-1768. EBM IIb.
17. Pont J, Albrecht W, et al: Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol 1996; 14: 441-448. EBM IIa.
18. Colls BM, Harvey VJ, et al: Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. B J Urol Int 1999; 83: 76-82. EBM IIb.
19. Albers S, Siener R, et al: Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003; 21: 1505-1512. EBM IIa-Ib.
20. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F.: Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous testis cancer. J Urol 1985; 134: 485-489. EBM III.
21. Schmoll HJ, Souchon R, et al: European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCG). Ann Oncol 2004; 15: 1377-1399.
22. Williams SD, Stablein DM, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987; 317: 1433-1438. EBM Ib.
23. Weissbach L, Bussar-Maatz R, et al: RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumours. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol 2000; 37: 582-594.
24. Horwich A, Norman A, et al: Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1994; 151: 72-77; discussion 77-78.
25 Saxman S, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience. J Clin Oncol 1998; 16: 702-706. EMB Ib.
26. de Wit R, Stoter G, et al: Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1997; 15: 1837-1843. EBM Ib.
27. Horwich A, Sleijfer DT, et al: Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared eith bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. J Clin Oncol 1997; 15: 1844-1852. EBM Ib.
28. de Wit R, Roberts JT, et al: Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol 2001; 19: 1629-1640. EBM Ib.
29. de Wit R, Stoter G, et al: Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cooperative Group. J Clin Oncol 1997; 15: 1837.
30. Loehrer PJ, Johnson DH et al: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol. 1995; 13: 470.
31. Bajorin DF, Sarosdy MF et al: RAndomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patiets with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. J Clin Oncol 1993; 11: 598.
32. Horwich A, Sleijfer D, et al: Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. J Clin Oncol 1997; 15: 1844.
33. de Wit R, Louwerens M, et al: Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. Int J Cancer 1999; 83: 831-833. EBM III.
34. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukaemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293. EBM Ib.
35. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 1997;15:2546-2552. EBM IIb.
36. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, Hartmann JT, Schmoll HJ, Einhorn L, Kanz L, Nichols C. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. J Clin Oncol 1999;17:3450-3456. EBM IIb.
37. Kaye SB, Mead GM, Fossa SD, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, van Groeningen C, Sylvester R, Collette L, Stenning S, de Pryck L, Lallemand E, de Mulder P. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor prognosis metastatic germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. J Clin Oncol 1998;16:692-701. EBM IIb.
38. Fossa SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1989;141:557-559. EBM IIb.
39. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, Motzer RJ, Scher HI, Herr HW, Morse MJ et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. J Clin Oncol 1990;8:1683-1694. EBM IIb.
40. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, Steidle CP, Geier G, Ney KG, Einhorn L, Williams S, Loehrer P. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. J Urol 1987;137:1176-1179. EBM III.
41. Richie JP. The surgical management of advanced abdominal disease. Semin Urol 1984;2:238-243.
42. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria. Am J Roentgenol 1987;149:1187-1190. EBM III.
43. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, Bosl GJ. Resection of post-chemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. Cancer 1994;74:1329-1334. EBM IIa.
44. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? Br J Urol 1997;80:653-657. EBM IIa.
45. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, Peckham MJ, Dearnaley DP, Horwich A. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors: prognostic value and therapeutic benefit. Br J Urol 1993;71:208-213.
46. Wood DP, Herr HW, Heller G, Vlamis V, Sogani PC, Motzer RJ, Fair WR, Bosl GJ. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. J Urol 1992;148:1812-1815. EBM IIb.
47. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrle R, Donohue JP. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1995;153:976-980. EBM III.
48. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Post-chemotherapy resection of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. Ann Oncol 1997;8:531-538. EBM III.
49. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, Paterson RF, Murray N, Sullivan LD. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of the residual mass sufficient? Br J Urol 1998;81:295-300. EBM III.
50. Tekgul S, Özen HA, Celebi I, Ozgu I, Ergen A, Demircin M, Remzi D. Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. Urology 1994;43:349-354. EBM III.
51. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Koops H, Mulders PF, Messemer JE, Ney K, Donohue JP et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. J Clin Oncol 1995;13:1177-1187. EBM IIb.
52. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours. Eur J Cancer 1997;33:843-847. EBM III.
53. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, Mead GN, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Jones WG, Newlands ES, Oliver RT, Stenwig AE, Wilkinson PM. Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. Cancer 1998;83:1409-1419. EBM III.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

54. Albers P, Weissbach L, Krege S, Kliesch S, Hartmann M, Heidenreich A, Walz P, Kuczyk M, Fimmers R. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Germ Cell Group. J Urol 2004;171:1835-1838. EBM IIb.
55. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, Horwich A. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. Cancer 2002;94:1668-1676. EBM III.
56. Sheinfeld J. The role of adjunctive post-chemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. Sem Urol Oncol 2002;20:262-271. EBM III.
57. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? Urol Clin North Am 1998;25:479-484. EBM III.
58. Steyerberg EW, Kaiser HJ, Habbema JD. Prediction models of the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. Int J Cancer 1999;83:856-859. EBM III.
59. Vergouwe Y, Steyerbeg EW, De Wit R, Roberts JT, Keizer HJ, Collette L, Stenning SP, Habbema JD. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. Br J Cancer 2003;88:843-847. EBM III.
60. Herr HW, Bosl G: Residual mass after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. J Urol 1987; 137: 1234-1235. EBM III.
61. Mosharafa AA, Foster RS, et al: Is the post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol 2002; 167: 172. Abstact 692.
62. De Santis M, Becherer A, et al: 2-18fuoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in poestchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1034-1039. EBM IIb.
63. Becherer A, Santis MD et al: FDG PEt is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. Eur J Radiol 2005; 54_ 284-288. EBM IIb.
64. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Flechon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Theodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahe C. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy - results from an international study group. J Clin Oncol 2001;19:2647-2657. EBM III.
65. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol 1997;15:1427-1431. EBM IIb.
66. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504. EBM IIb.
67. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as a first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched pair analysis. Ann Oncol 2002;13:599-605. EBM IIb.
68. Rosti G, Pico JL, Wandt H et al. High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors (GCT): first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT-94 study. Proc ASCO 2002;21:180a. Abstract 716. EBM Ib.
69. Motzer JR, Sheinfeld J, et al: Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 2000; 18_ 2513-2418. EBM IIb.
70. Bokemeyer C, Gerl A, et al: Gemcitabine in patients with relapse or cisplatin refractory testicular cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 512-516. EBM IIa.
71. Fox EP, Weathers TS, Williams SD, Loehrer PJ, Ulbright TM, Donohue JP, Einhorn LH. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol 1993;11:1294-1299. EBM III.
72. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Dienemann H, Lamerz R, Kriegmair M, Wilmanns W. Outcome analysis after post-chemotherapy surgery in patients with non-seminomatous germ cell tumors. Ann Oncol 1995;6:483-488. EBM III.
73. Hollender A, Stenwig EA, Ous S, Fossa SD. Survival of patients with viable malignant nonseminomatous germ cell tumor persistent after cisplatin-based induction chemotherapy. Eur Urol 1997;31:141-147. EBM III.
74. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Is further chemotherapy necessary in radically resected residual cancer in non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) of the testis following induction chemotherapy? Proc ASCO 1998;17:309a. Abstract 1191.
75. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG, Bihrle R, Smith ER Jr, Einhorn LH, Roth BJ, Donohue JP. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. Urology 1997;50:957-962. EBM III.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

76. Eastham JA, Wilson TG, Russell C, Ahlering TE, Skinner DG. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. Urology 1994;43:74-80. EBM III.
77. Kisbenedek L, Bodrogi I, Szeldeli P, Baki M, Tenke P, Horti J. Results of salvage retroperitoneal lymphadenectomy (RLA) in the treatment of patients with nonseminomatous germ cell tumors remaining marker positive after inductive chemotherapy. Int Urol Nephrol 1995;27:325-329. EBM III.
78. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, Messemer J, Walsh W, Roth BJ, Einhorn LH. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. J Clin Oncol 1993;11:324-329. EBM III.
79. Ravi R, Ong J, Oliver RT, Badenoch DF, Fowler CG, Hendry WF. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumors. Br J Urol 1998;81:884-888. EBM III.
80. Albers P. Ganz A, Hanning E, Miersch WD, Muller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. J Urol 2000;164:381-384. EBM III.
81. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, Germa-Luch JR, Pont J, Schmoll HJ, Tjulandin S. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer 1999;85:988-997. EBM IIa.
82. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Kohne H, Hartmann JT, Kanz L, Schmoll HJ. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol 1997;15:1449-1454. EBM III.
83. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al. Multidiciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumor (GCT) origin. Proc ASCO 2003;22:400. Abstract 1607. EBM III.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.pathologyoutlines.com
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessáége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

A terápiás evidencia és a terápiás ajánlás fokának megadásához („levels of evidence" és grades of recommendation") a http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp oldalon megtalálható: Oxford -Centre of Evidence Based Medicine ajánlását használtuk:

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies ***or*** extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies ***or*** extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence ***or*** troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a húgycsődaganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A protokoll részletes leírása:

1. Férfi húgycsőrák

1.1. Általános megállapítások

A férfi húgycsődaganat ritka és rendszerint az 5. életévtizedben jelentkezik (1). Etiológiai faktorok: a nemi úton terjedő betegségekből fakadó krónikus gyulladás, urethritis, húgycsőszűkület. Urethra laphámrák esetén oki szerepe van a HPV 16-nak. (2, 3) A betegek több mint felének anamnesisében húgycsőszűkület, majdnem negyedének szexuális úton terjedő betegség szerepel, felfedezéskor 96%-ban már tünetek vannak.(1) A leggyakoribb szimptomák a húgycsővérzés, tapintható terime a húgycsőben, ill. obstruktív vizelési panaszok.

1.2. Pathologia

A férfi húgycső tumorait a lokalizáció és a hisztológiai jellemzők alapján kategorizálják. (4). A leggyakrabban (60%) a bulbomembranosus szakasz érintett, ezt követi a penduláris (30%) és a prosztatikus (10%) szakasz tumora. Összességben a férfi húgycsőrákok 80%-a laphám-, 15%-a átmeneti sejtes, és 5%-a adenocarcinoma, melanoma, lymphoma, paraganglioma, sarcoma vagy nem differenciált tumor. Az urethrarák szövettani altípusait az anatómiai lokalizáció is befolyásolja. A prosztatikus szakasz tumorainak 90%-a átmeneti sejtes, 10%-a laphámrák, míg a bulbomembranosus szakasznál 80% a laphámrák, 10% az átmeneti sejtes rák és 10% az adenocarcinoma ill. differenciálatlan rákok aránya. (5)

1.2.1 Jóindulatú elváltozások

- Caruncula: a húgycső külső nyílásából előemelkedő kicsi szederszerű növedék, ami igen fájdalmas. Carcinomától kell elkülöníteni.
- Leiomyoma
- Papillomák, vírusos eredetűek lehetnek.

1.2.2. Rosszindulatú elváltozások

1.2.2.1. Malignus hám eredetű daganatok

1.2.2.1.1. Laphámrák. A leggyakoribb húgycső daganat, lehet jól differenciált, beleértve a ritkán előforduló verrucosus carcinomát is, közepesen és rosszul differenciált. Gyakori az exulceráció és az invazív terjedés a környező szövetek felé. Condylomától és papillomától kell elkülöníteni.

1.2.2.1.2. Urothelsejtes carcinoma, más néven transitionális sejtes carcinoma**.**

Megjelenési formái:

- nem-invazív, papilláris mintázatú, a transitionális hámra jellemző szöveti képpel, hám dysplasiával.
- carcinoma in situ (CIS),
- invazív rák.

Az invazív rákok rendszerint magas malignitásúak, papilláris szerkezettel, vagy anélkül, irreguláris sejtcsoportokat, kötegeket képeznek, társulhatnak desmoplasiával és/vagy inflammatorikus beszűrődéssel.

1.2.2.1.3. Adenocarcinoma és világos sejtes carcinoma**.** A glanduláris differenciáció jellemző mindkét daganatra. A nemvilágossejtes típusban előfordulhat bélhámra jellemző terület, mucinosus és pecsétgyűrű sejtes komponens vagy

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

adenocarcinoma NOS is. A világos sejtes carcinoma rendszerint heterogén felépítésű: solid, tubuláris, tubulocystikus és papilláris mintázattal. Nekrózis, mitótikus aktivitás és extenzív infiltrációs növekedés gyakran előfordul.
Differenciáldiagnózis: nephrogen adenoma, fibroepitheliális és prosztata típusú polipok, condyloma acuminatum és carunculák.

1.2.2.2.Ritka húgycsődaganatok

- Cowper-féle mirigyekből kiinduló adenocarcinoma
- Endometrioid carcinoma a prosztata szakaszban
- Cloacogén carcinoma
- Carcinoid tumor
- Sarcomatoid carcinoma

1.2.2.3.Nem-hám eredetű malignus daganatok

- Malignus melanoma
- Primer non-Hodgkin lymphoma

A férfi húgycső tumora direkt úton terjedhet a környező szövetekre, általában érintve a corpus spongiosum és a periurethralis szövetek érképleteit vagy lymphatikus embolizáció útján a regionalis nyirokcsomókba adhat metastasist. Az elülső húgycső lymphatikus útjai a felületes és mély inguinalis, néha az iliaca externa körüli nyirokcsomókba, a hátsó húgycső nyirokútjai leggyakrabban az iliacalis nyirokcsomókba vezetnek. Az esetek kb 20%-ában észlelhető tapintható nyirokcsomó, és a penisrákkal ellentétben - ahol a tapintható csomók jó része gyulladásos elváltozás - ez majdnem mindig metastaticus betegséget jelez. A hematogén terjedés az előrehaladott esetek kivételével ritka.

1.3. Kivizsgálás és staging

A TNM beosztás a primer tumor terjedésésnek mélységén, a nyirokcsomó-érintettségen, a távoli metastasisok hiányán vagy meglétén alapszik.

1 táblázat**: TNM rendszer**

TX	Primer tumor nem ítélhető meg.
T0	Primer tumor nem igazolható.
Tis	In situ carcinoma.
Ta	Non-invazív papillaris polypoid vagy verrucosus carcinoma.
T1	A tumor subepithelialis kötőszövetre terjed
T2	Nő: a periurethralis izomra terjed. Férfi: a tumor a corpus spongiosumot vagy a prostatát vagy a periurethralis izmot infiltrálja.
T3	Nő: a tumor a vagina elülső falára vagy a hólyagnyakra terjed. Férfi: a tumor a corpus cavernosumra vagy a hólyagnyakra terjed, vagy áttöri a prostata tokját.
T4	A tumor a környező szervekre terjed. A prosztata transitiocellularis carcinomája esetén
Tis-pu	In situ carcinoma, prosztatikus urethra érintettség
Tis-pd	In situ carcinoma, prosztatikus ductus érintettség
NX	Regionalis nyirokcsomók nem ítélhetők meg.
N0	Nincs regionalis nyirokcsomó-metastasis.
N1	Metastasis egy 2 cm vagy annál kisebb nyirokcsomóban.
N2	Egy 2 cm-nél nagyobb, vagy több nyirokcsomó-metastasis.
Mx	Távoli áttétek jelenléte nem ítélhető meg.
M0	Nincs távoli metastasis.
M1	Távoli áttét igazolt.

Szövettani Grading beosztás

Grade 1	Jól differenciált.
Grade 2	Közepesen differenciált.
Grade 3-4	Gyengén differenciált vagy anaplasticus tumor.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az anaesthesiában végzett vizsgálatok magukban foglalják a cystoscopiát és a külső nemi szervek, húgycső, rectum, és gát bimanuális tapintását, melyek segítenek a lokális tumorterjedés megítélésében. A tumor transurethralis vagy tűbiopsiája szükséges. A primer húgycsőrák diagnosisában a vizeletcytológia nem tűnik megbízható módszernek. Egy vizsgálatban a legnagyobb sensitivitása (80%) átmeneti sejtes rákban és a penduláris húgycső tumoraiban (73%) volt. (6) Ha a rectalis bimanualis vizsgálat vagy a beteg panaszai alapján rectalis érintettség gyanúja merül föl, irrigoscopia és sigmoidoscopia javasolt a műtéti terv felállításához. A localis lágyrész- ill. nyirokcsomóérintettség, csontmetasztasis hasi, kismedencei CT ill. MRI útján vizsgálható legjobban. Az MRI hasznos lehet a corpus cavernosum invasio felfedésében (7).

1.4. Kezelés

Az elsődleges kezelési mód a sebészi ellátás. Általában az elűlső húgycsőtumorok sebészi úton jobban gyógyíthatóak, és a prognosis jobb, mint hátsó húgycső tumor esetén, ahol gyakoribb az extensiv localis terjedés és a távoli áttét.(8) Nagy anyagok alapján a túlélés low-stage esetben 83%, high-stage esetben 36%, anterior tumoroknál 69%, posterior tumoroknál 26% (1)

1.4.1. Pendularis húgycső carcinoma

Felületes, papillaris vagy low-grade tumor esetén válogatott betegeknél a transurethralis resectio, localis excisio vagy distalis urethrectomia és perinealis urethrostoma az elfogadható kezelési mód. Ez esetben hosszú tünetmentes túlélést jelentettek (8, 9, 10, 11, 12). A glans penis in situ laphámrákja a distális húgycsőre terjedhet, ez sikeresen kezelhető részleges glanseltávolítással és distalis urethrectomiával, együlésben a húgycsőrekonstukcióval vagy pendularis urethrostomával. (13) A penis distalis felére localisalt, corpus spongiosumot infiltráló tumornál a részleges penectomia a választandó eljárás, 2 cm-es tumormentes széllel (14,15,16,17,11). Ha az invasiv tumor beterjed a proximalis penduláris húgycsőbe, totalis penectomia szükséges a megfelelő sebészi szél biztosításához. Ilyen beavatkozás után 13% recurrenciát jelentettek (14).

Pontos staging elengedhetetlen a tumor proximalis kiterjedése alábecsülésének elkerülése érdekében. Korábbi adatok azt sugallják, a radicalis penectomia insufficiens a bulbaris urethratumorok esetén (8). Kizárólag urethrectomiával és perinealis urethrostomával kezelt, corpus spongiosumra lokalizált infiltratív tumorokat illetően kevés az adat (12). E konzervatívabb megoldás előnyeit mérlegelni kell a localis relapsussal vagy távoli áttétek kialakulásával szemben. Ilioinguinalis lymphadenectomia javallt tapintható lágyéki nyirokcsomók jelenléte és távoli áttét hiánya esetén. Húgycsőrákban a profilaktikus lymphadenectomia haszna nem igazolt.

1.4.2. Bulbomembranosus húgycső carcinoma

Korai esetben transurethralis resectioval vagy segmentalis excisioval és end-to-end anastomosissal sikeresen kezelhető. Sajnos, a limitált resectióra való esetek ritkák. Mindenfajta kezeléssel gyengék az eredmények, de a legjobb túlélési esélyt és a legalacsonyabb helyi recurrencia rátát a radicalis excisio adja. Általában radicalis cystoprostatectomia, pelvikus lymphadenectomia, és totalis penectomia szükséges. A resectio kiterjesztése a ramus ossis pubisra és a szomszédos diaphragma urogenitalera biztosíthatja a megfelelő sebszélt (18, 19, 20, 21, 22).

1.4.3. A húgycső kezelése cystectomia után

1.4.3.1. Általános megfontolások

A legújabb adatok szerint a cystoprostatectomia utáni húgycsőrák recurrencia cutan vizelet deviatio után 2,1-11,1% (29, 30, 31), míg ortotóp bélhólyagképzést követően 0,5-4% (29, 30, 31, 32). A korai megfigyelések azt jelzik, hogy a prostaticus húgycsövet érintő, különösen a stroma-invasióval járó átmeneti sejtes rák significansan megnöveli a postoperativ húgycsőrák kiújulás esélyét (33, 29). Az ortotóp bélhólyagképzés utáni húgycsőtumor kialakulásának alacsony incidenciája a legtöbb szerzőt arra vezette, hogy e megoldást válasszák, amennyiben a cystoprostatectomia idején a visszamaradó distalis prostaticus húgycsőszélből származó gyorsfagyasztott minta negatív (29, 30, 31).

A húgycső-recurrenciák közelítőleg 40%-át a cystoprostatectomiát követő 1 éven belül találják, az átlagos idő a diagnosisig 18 hó (34). Azonban késői recurrenciáról is beszámoltak, mely a hosszú távú surveillance szükségességét jelzi (35a, 29). Cutan vizeletdeviatio után hagyományosan a wash-cytologiát javasolják a húgycső ellenőrzésére, ez korábbi diagnosishoz vezet, mint ha a tünetek jelentkezéséig várnánk, bár a túlélést illető előny megkérdőjelezhető (35b). Ortotóp vizeletdeviatio után az űrített vizelet cytologiai vizsgálata a standard surveillance része. Pozitív űritett vizelet- vagy wash-cytológia, húgycsővérzés, váladékozás, tapintható terime esetén cystoscopia, biopsia végzendő. Medencei CT vagy MRI lehet szükséges a nagyobb invasiv tumorok localis kiterjedtségének és a metastasisok felmérésének céljából. Az ortotóp deviáció után kialakult húgycső carcinoma in situ jól reagál localis BCG-re, de e kezelés hatástalan a papillaris vagy invasiv tumorokra (32).

1.4.3.2. Totalis urethrectomia cutan vizeletdeviatio után

1.4.3.3. Totalis urethrectomia ortotóp vizeletdeviatio után

Az ortotóp bélhólyag cutan conduittá alakítandó.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4.4. Sugárkezelés és kemoterápia

Bár néhány esetben sugárkezeléssel jó tumor controlt jelentettek, általában a radioterápia a sebészi kezelést elutasító, korai stádiumú, elülső húgycsőre lokalizált tumorral bíró betegek számára javasolt. A sugárterápia előnye a szervmegtartás, de bőrfekélyt vagy necrosist, húgycsőszűkületet, chronikus oedemát okozhat és nem akadályozza meg új tumor kialakulását. A hosszú távú eredmények megítélése problémás a kis esetszám miatt.

Néhány vizsgálat történt előrehaladott vagy áttétes tumorok neoadjuvans és adjuváns kombinációs kemoterápiáját illetően. Methotrexat-, vinblastine-, doxorubicin- és cisplatin-kombináció (M-VAC) aktivitással lehet az átmeneti sejtes rákra, de hatástalannak bizonyult az egyéb hystologiai típusok esetén (25). Dinney és mtsai (18) áttétes húgycsőrák során cisplatin-alapú kemoterápiát és sebészi kimetszést alkalmaztak: laphámrák esetén cisplatin-bleomycin-methotrexat, átmeneti sejtes rák esetén M-VAC kombinációt. 8-ból 4 esetben hosszú távú túlélést észleltek.

Kis számú, lokalizált vagy metastatikus urethracarcinomás betegnél néhány esetben sikeres kombinált radio-kemoterápiát alkalmaztak (26, 27). E kezeléseket leggyakrabban előrehaladott stadium vagy metastasis esetén, sebészi megoldással kombináltan, multimodalis megközelítéssel alkalmazzák (28, 11, 5).

1.4.4.1. Férfi urethra tumorok sugárkezelése

Általános szempontok

A férfi urethra tumorok elsődleges terápiája sebészi, a daganat helyétől és stádiumától függő radikalitással. A betegek egy része a radikális sebészi kezelést (részleges, teljes penis amputáció, emasculinisatio) nem vállalja. A sugárterápia előnye a szervmegtartás. Végezhető külső besugárzás és brachyterápia is. Level 3a evidencia

Céltérfogatok:

Primer tumor
Primer tumor + kétoldali inguina
Primer tumor + kétoldali inguina + kismedencei nyirokrégió

Distalis urethra tumorai:

A férfi urethra distalis tumorainak sugárkezelésében a penis tumorok besugárzásánál leírtak az irányadóak. A célterület a teljes distalis húgycső, szükséges esetben külön mezőkből az inguinák +/- kismedencei régió ellátásával.

Proximalis urethra tumorok (pars membranacea és prostatica tumorok)

A legrosszabb prognózisú pars membranacea tumorok sugárkezelését opponáló, az inguinát és a kismedencei nyirokrégiót is magában foglaló anterior-posterior irányú (ap-pa) mezőkből végezzük. A pars prostatica tumoroknál a prosztatarák teleterápiájában használt mezőelrendezés (4 boksz, 6 konformális mező) a választandó (ld. prosztata daganatok.). E lokalizációban gyakran előforduló transitiocellularis szövettan esetén a hólyagdaganatoknál alkalmazott radiokemoterápia eredményes.

Dózisok:

Egyedüli sugárkezelésekor 50 Gy/2Gy/5x/hét a teljes célterületre, 10 Gy tumor nagyságtól függően a primer tumorra, szűkített mezőkből. Postoperatív kezeléskor a dózis 50 Gy /2Gy/5x/hét, residuum esetén +6-10 Gy dóziskiegészítéssel.

Az inguinák és a kismedencei régiók besugárzásánál a technika és dózis a penis tumorok régió besugárzásánál leírtakkal azonos, ld. penisdaganat

2. Női húgycsőrák

2.1. Epidemiológia, etiológia, klinikai megjelenés

Bár a női húgycső jóval rövidebb férfi megfelelőjénél, a primer rákos folyamat mégis sokkal gyakoribb nőkben, mint férfiakban (4:1). A húgycsőrák az egyetlen urológiai malignitás, mely nőkben gyakoribb (36). A női húgycsőcarcinoma ritka, a női rákok 0,02%-át (37), a női urogenitális rákok 1%-át (38) teszi ki. Leggyakrabban az 5-6. életévtizedben jelentkezik (38). Az összes eset 85%-a fehér nőket érint (39b).

Bár a női húgycsőrák okát még nem tisztázták, több tényezőt tartanak felelősnek a kialakulásáért: leukoplakia, chronikus irritatio, a szülés, carunculák, polypok, HPV- és más vírusinfectiók (39a, 5). A húgycsődiverticulum szintén predisponálhat rákra, mivel a női húgycsőrákok 5%-a diverticulumból fejlődik ki (40). A betegnek a diagnosis idején már 95-98%-ban tünete van: obstructio, dysuria, húgycsővérzés, gyakori vizelés, gyakran tapintható terime, induratio. Minden olyan

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

egyébként egészséges, negatív urológiai anamnesisű, középkorú nőnél gondolni kell húgycsőrákra, aki vizeletretentioval jelentkezik. A beteg a húgycsőnyílásból előbukó kis laesióval vagy a vagina elülső falának submucosus teriméjével is jelentkezhet. A tumor típusosan localisan terjed és fekélyt okozhat, ahogy a bőrre vagy a vaginalis regióba progredial. A proximalis tumor hátrafelé a hüvelybe, vagy proximalisan a hólyagba terjedhet. A korai stadiumban a lymphatikus terjedés ritka, de a jelentkező betegek harmadában, az előrehaladott vagy proximalis tumorok felében már tapintható nyirokcsomó van.(41). Haematogen szórás a tüdőbe, májba, csontokba és agyba lehetséges, a gyakoriság sorrendjében (24).

2.2. Anatomia és patológia

A húgycső anatómiájának ismerete alapvető fontosságú a sebészi ellátáshoz és reconstructióhoz. A női húgycső anterior (distalis harmad) és posterior (proximalis kétharmad) szakaszra osztható. A distalis szakasz resecálható, a continentia megtartásával. A proximalis harmad típusos átmeneti sejtes urotheliummal, a distalis kétharmad többrétegű laphámmal bélelt. Egész hosszában hengerhámmal bélelt submucosus mirigyek találhatók. A női húgycső nyirokellátása változik különböző szakaszain. Bár ellenoldali kereszteződés és communicatio lehetséges, a posterior szakasz nyirokútjai az iliaca ext., int. és obturator nyirokcsomókba, az anterior szakasz nyirokútjai a felületes majd a mély inguinalis nyirokcsomókba vezetnek (42).
A malignus tumor szövettani típusa elsődlegesen a a húgycsőbéli kiindulási helytől függ. A laphámrák a leggyakoribb, az összes rák 50-70%-a. Ezt követi gyakoriságban az átmeneti sejtes és az adenocarcinoma (mindkettő 10-25%-ban). Egyéb ritkább típusok: lymphoma, neuroendocrin carcinoma, sarcoma, paraganglioma, melanoma, és metastasis (41, 43, 44, 24, 5). A húgycsődiverticulumból kifejlődő adenocarcinoma előfordulása gyakoribb, alátámasztva a feltevést, miszerint a női diverticulum glandularis eredetű (11).

2.3. Diagnosis és staging

A kivizsgálás magában foglalja a cystourethroscopiát, az anaesthesiábn végzett fizikális vizsgálatot, a has és medence CT- vizsgálatát, mellkas rtg vizsgálatot. Az MRI-t a medencei eltérések vizsgálatára használják és segít a localis terjedés tisztázásában. A TNM stadium-meghatározás a férfi húgycsőrákokéval identikus. Klinikailag tapintható lágyéki nyirokcsomók 30%-ban vannak, ezek kb 90%-ában malignitás igazolódik. A proximalis szakaszon kifejlődött vagy előrehaladott rákok 50%-ában van tapintható nyirokcsomó. A medencei nyirokérintettség sem ritka, az esetek 20%-ában észlelhető. Induláskor a medencén kívüli metastasis azonban ritka. Utánkövetés folyamán további 15%-nál alakul ki nyirokcsomóáttét (5).

2.4. Kezelés és prognosis

A betegség ritkasága, heterogenitása, az egyes intézetek kis beteganyaga és tapasztalata eleve nehézzé teszi a betegség lefolyásának definiálását, az effektív terápiás ajánlások és utánkövetés kidolgozását (5). Bár elképzelhető, hogy a különböző szövettani típusok befolyásolják a prognosist, illetve hatással vannak a tumor terjedésének módjára, a legtöbb vizsgálat azonban nem talált a hystologiai altípus szerint különbséget a túlélést illetően (44, 45). Következésképpen a különböző szövettani típusokat gyakran hasonló módon kezelik.
A terápiás ajánlások elsődlegesen a tumor lokalizációján és a klinikai stádiumon alapulnak. A localis excisio, - melynek kiváló functionális eredménnyel kell járnia - alkalmas a relative ritka kis, felületes, distalis szakasz tumorok ellátására. A proximalisabb és előrehaladottabb tumorok kezelésére agresszívabb megközelítés javasolt. Összehasonlítva a proxi-malissal, a distalis tumorok jobb túléléssel járnak. Distalis tumor esetén az 5-éves tumorspecifikus túlélés 71%, proximalis esetén 48%, és 24%, ha a tumor a húgycső jórészét érinti (46). Sebészi és radioterápiás ellátást vizsgáló tanulmányok 30-40%-os túlélésről számolnak be. Sajnos e betegség kezelésében nagyon kevés előrehaladás történt és az elmúlt 50 évben a túlélés statisztikailag nem változott (47, 48, 44, 46, 45). A női húgycsőrák kezelésének lehetőségei: sebészi ellátás, sugárkezelés, kemoterápia, monoterápiában vagy kombinációban. Az utóbbi években a kezelés a multimodalis terápiára irányul.

2.4.1. Distalis húgycsőszakasz rák
A kis, exophytikus, felületes tumor, mely a húgycső meatusából vagy distalis harmadából nő ki, sebészileg kezelhető a distalis szakasz körkörös excisiójával, mely magában foglalja az elülső hüvelyfal egy részét is. A proximalis urethra tumormentességéről gyorsfagyasztott szövettani vizsgálattal kell meggyőződni (36). Kis distalis tumorok laser-coagulatiójáról is beszámoltak (49b, 50b). Válogatott anterior T2 és T3 esetben, hólyagmegtartó kezelést alkalmaztak, igen pontos resectio mellett. Dimarco és mtsai a hólyagnyakig terjedő, a periurethralis szövetek és az elülső hüvelyfal széles resectiójával járó radicalis urethrectomiáról számolnak be. A vizeletdeviatio katéterezhető stoma képzésével oldható meg (ileovesicostomia, appendicovesicostomia). A distalis urethra tumorai általában alacsony stadiumúak, és egyedül localis excisióval 70-90%-ban gyógyíthatóak, azonban egy vizsgálatban T2 vagy az alatti stadiumban végzett részleges

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

urethrectomia esetén a betegek 21%-ában észleltek helyi kiújulást (45). A részleges urethrectomiával és radioterápiával (vagy utóbbi nélkül) kezelt betegekkel foglalkozó egyéb vizsgálatok low stage esetben 0-50%-ig teszik a recurrencia rátát (49a, 11). A meatus-stenosis gyakori szövődmény. Az elülső hüvelyfal és a labia közelítése segíthet az incontinentia megelőzésében, vagy a későbbiekben sling műtét vagy más beavatkozás válhat szükségessé a continentia fenntartására. A legtöbb szerző kevés szövődményről vagy ritka incontinentiáról ír részleges urethrectomia esetén, azonban egy vizsgálat 42%-ra teszi a de novo vagy romló stress-incontinentia arányát (45).
A radiotherapia csakúgy mint a sebészi kezelés, eredményesnek bizonyult a low stage distalis húgycsőrákban. 41%-os 5-éves túlélést észleltek 81 beteg követése kapcsán (50a). Ez 74% volt, ha csak az urethra egy része volt érintett és 55%, ha az egész húgycső. A túlélés korrelált a tumor stádiumával (50a). Az irradiatio kivitelezhető külső besugárzás és brachyterápia ill. ezek kombinációja révén. 42 beteg kombinált kezelése során így kevesebb localis recurrenciát észleltek (14%), mint az össz besugárzott (36%) vagy a csak sebészileg kezelt (60%) betegek között. Mindazonáltal az 5-éves túlélés a sugárkezelt és a sebészileg ellátott csoportban hasonló (44). Bár a dózis helyenként változik, a legtöbb helyen 55 és 70 Gy közötti. A szövődményráta csökkenőben, 20-40% közötti: vizeletincontinentia, húgycsőszűkület, necrosis, sipolyképződés, cystitis, vulvatályog, cellulitis (24).
Az ilioinguinalis lymphadenectomia significans morbiditásáról számoltak be. Mi több, a női húgycsőrák gyakran terjed szisztémásan, regionalis nyirokérintettség nélkül is. Bár a vizsgálatok kisszámúak, nem bizonyosodott be, hogy a pelvikus vagy inguinalis lymphadenectomia túlélési előnyt biztosítana (41, 51). E tapasztalatok alapján a profilacticus és diagnosticus lymphadenectomia nem ajánlott. A nyirokcsomódissectio csak azon betegeknél javasolt, akik pozitív lágyéki vagy iliacalis nyirokcsomóeltéréssel bírnak és nincs távoli metastasisuk, ill. surveillance során alakult ki nyirokcsomóérintettségük. Még 7 év után is észleltek késői nyirokcsomóáttétet. Az ilioinguinalis lymphadenectomia technikája megegyezik a penisrákos férfiak hasonló műtétjével (36, 5).
Kiújuló vagy radioresistens tumor esetén a neoadjuvans irradiatiót követő localis excisió túlélési előnyt biztosít a csak radioterápiás kezeléssel szemben (41, 52, 53). Az anterior tumorok korai és agresszív terápiája ellenére a localis kiújulás és mortalitás aránya magas marad. További vizsgálatok szükségesek e betegeknél multimodális terápia pontenciális szerepét illetően.

2.4.2. Proximális húgycsőszakasz rák

A proximális húgycső rákja leginkább high stage és a húgyhólyag valamint a hüvely felé propagál. Anterior exenteratióval 10-17%-os 5-éves túlélésről és 67%-os recurrencia rátáról számoltak be (47, 22). Az előrehaladott női húgycsőrák esetén a monoterápia alkalmazásával észlelt szegényes tumor-specifikus túlélés és a magas localis recurrenciaráta alapján kombinációs terápia ajánlott (46, 11). Előrehaladott húgycsőrák alatt a proximális szakaszt érintő, az egész húgycsőre lokalizált rákokat, és a külső genitaliát, vaginát vagy húgyhólyagot is beszűrő, localisan invasiv rákokat értjük. Negatív sebészi szél eléréséhez gyakran szükséges az anterior exenteratio (cystourethrectomia) pelvikus lymphadenectomiával, széles vagy teljes vaginális excisióval. Ha a tumor ráterjed a külső nemi szervekre, részleges vulvectomia vagy labialis excisio válhat szükségessé. Az anterior exenteratio hasonló, mint hólyagtumor esetén , de szélesebb gáti dissectióval, hogy az urethra szélesen az épben kikerüljön. A lymphadenectomia során a Cloquet csomót is el kell távolítani, egyebekben a hólyagtumornál alkalmazottak az irányadók. Anterior exenteratio során el kell távolítani en bloc az egész húgycsövet és húgyhólyagot, az uterust és az adnexumokat, az elülső és oldalsó hüvelyfalat. Alkalmilag az egész vagina eltávolítása is szükségessé válhat. A szeméremcsont és a ramus ossis pubis resectiója is szükséges lehet, ha a folyamat ezeket érinti, bár a csontresectio haszna kérdéses, amennyiben intraoperatív radiotherapia is történik (54).
A proximalis húgycső invasív carcinomájára alkalmazott radio-monoterápia gyenge localis controlt eredményez, az 5-éves túlélés 0-57% (41, 43, 48, 36). Az 5-éves túlélés átlagosan 54%-ra javul, ha az irradiatiót sebészi ellátással kombinálják high stage tumor esetén (55, 39).
Előrehaladott női húgycsőrák optimális localis és távoli controljára a kemo-, a radiotherápia és sebészi ellátás kombinációja ajánlott. Azoknál a betegeknél akiknél a kezelés kudarcot vall, valószínűleg már a primer ellátás során micrometastasisok voltak. Laphámrák esetén az analis rákoknál tapasztalt hatásosságot alapul véve 5-FU+Mitomycin C a leggyakrabban használt empirikus kezelés (56). Átmeneti sejtes rákokra akár M-VAC, akár gemcitabine séma ajánlott (5). Az irradiatióval egyidejűleg alkalmazott kemoterápia radioszenzitívvé tesz. Azt remélik, hogy ily módon csökkenthető a localis recurrencia, javítható a túlélés a micrometastasisok kiküszöbölésével és annak meggátlásával, hogy a localis rák systemássá váljon. Ha anterior exentaratioval nagy dózisú intraoperatív brachyterápiát is adtak, és ezt külső besugárzás követte, úgy tűnt, javult a localis control. Vizsgálatok szükségesek még, hogy a multimodalis kezelés csökkenti-e- a távoli metastasisok számát, javítja-e a túlélést (46, 54).

2.4.3. Cystectomiát követő urethracarcinom nőkben

Az átmeneti sejtes rák miatt történő radicalis cystectomia során végzett ortotopikus bélhólyag képzése nőkben megalapozott formája a vizeletdeviatiónak. A hólyagtumor miatti cystectomián átesett nők húgycsőtumorának incidenciája 0-13% (57, 58, 59). Még mindig vitatott, vajon a hólyagnyaki érintettség az ortotóp deviatio contraindicatiója-e. Egy prospektiv vizsgálat igazolta, hogy bár minden átmeneti sejtes húgycsőrákos beteg végső patológiai vizsgálata hólyagnyaki pozitivitást jelzett, a

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

hólyagnyaki pozitivitással bíró páciensek több mint 60%-ának nem volt húgycsőérintettsége (60). Néhány szerző a húgycsőcsonk intraoperatív gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatát javasolja a húgycsőmegőrző cystectomia és ortotóp vizeletdeviatio elvégezhetőségéhez (60).
A húgycsőérintettség tapasztalt incidenciájának növekedése és az ortotóp vizeletelvezetés gyakoribbá válása ellenére csak kevés olyan esetről számoltak be, ahol ilyen deviatio után húgycsőrák alakult ki. Egyetlen centrum 1054 radicalisan cystectomizált betege (10-éves median utánkövetés) közül 211 nő volt, ebből 44 ortotóp hólyaggal: egy esetben sem alakult ki húgycsőrák (34). Egy másik felmérésben 145 nő esett át ortotóp deviatión, 61% laphámrák és 21% átmeneti sejtes rák miatt: 56 hónapos median utánkövetés mellett 2 esetben (1,4%) alakult ki izolált húgycsőrák (61). Napjainkig a korlátozott számú tapasztalat nem teszi lehetővé, hogy definitív terápiás ajánlásokat tegyünk az ortotóp vizeletdeviatión átesett nők kezelésére, kiknél utóbb húgycsőrák alakult ki Úgy tűnik, metastasis hiányában urethrectomia, az urethra-pouch anastomosis sebészi resectiója és a bélhólyag continens cután deviatiója tűnik alkalmas és ésszerű megoldásnak. Másik lehetőség a meglévő ortotóp hólyagból képzett cutan conduit kialakítása (62).

2.4.4. Sugárkezelés és kemoterápia

2.4.4.1. Női urethra tumorok sugárkezelése

Általános szempontok

A női urethra distalis tumorait a sebészi eltávolítás alternatívájaként brachyterápiával lehet kezelni. Nagyobb, előrehaladottabb, a proximális szakaszt is érintő tumorok brachyterápia (interstitialis vagy intracavitalis és interstitialis) és teleterápia együttesével kezelendőek.
Lokálisan kiterjedt (T2-4) tumorok egyedüli sugárterápiájakor az inguinális és kismedencei régió ellátása is javasolt, klinikailag nyirokcsomó negatív status esetén is. Level 3b evidencia

Céltérfogatok:
Primer tumor
Primer tumor + kétoldali inguina
Primer tumor + kétoldali inguina + kismedencei nyirokrégió

Technika:
Egyedül a primer tumor besugárzásánál 3DCT tervezés alapján felvett mezők, nagy energiájú foton. Régiót is magában foglaló célterület esetén: kismedencei és mindkét inguinális nyirokrégiót, valamint a primer tumort magában foglaló ap-pa mezőkből történik a sugárkezelés nagy energiájú fotonnal. Az inguinák felett 0,5-1 cm-es szövetekvivalens bólus alkalmazása szükséges. A mező caudalisan szeméremdombon túlér. Dóziskiegészítés a primer tumorra vagy a bulky regionális metastasisra szűkített, tervezett mezőkből.

Dozírozás:

Egyedüli besugárzás:
50 Gy/1,8-2Gy/5x/hét a primer tumorra +/- régióra.
+10-20 Gy dóziskiegészítés a primer tumorra, szűkített, tervezett mezőkből, illetve +10 Gy dóziskiegészítés elektronnal az inguinalis bulky metastasisra
A primer tumor dóziskiegészítése történhet interstitialis brachyterápiával is. Level 3a evidencia.

Postoperatív sugárkezelés:
Tumorágy besugárzás dózisa 50-66Gy/2Gy/5x/hét attól függően, hogy a műtét R0,R1 vagy R2-es volt-e. Pozitív reszekciós sebészi szél esetén a postoperatív sugárkezelést az inguinákra és kismedencei régiókra is ki kell terjeszteni. Level4 evidencia

Brachyterápia
Egyedüli brachyterápia alkalmazható a distalis urethra korai tumoraiban. Level 3a evidencia. Az interstitialis tűzdelés a perineum felől az urethra köré implantált tűkkel, illetve az urethrába vezetett katéteren át történhet. Alacsony dózis rátával (LDR) 60-70 Gy adható 6-7 napon át folyamatos besugárzás mellett. Nagy dózis rátával (HDR) frakcionált sugárkezelést végzünk, általában Ir-192 izotóppal. 6x6 Gy-5x7 Gy frakcionálás ajánlható, heti frakciókkal.
Az interstitialis kezelés kombinálható vaginalis intracavitaris vagy moulage kezeléssel, a vagina hátsó és oldalsó része felé takarás alkalmazásával. Az összegzett dóziseloszlás számolása pontos, számítógépes dózistervezést igényel.
A brachyterápiás dóziskiegészítés az egyedüli teleterápiához képest jobb lokális kontrollt eredményez. Level 3a evidencia

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Radiokemoterápia
70-80%-os lokális kontroll érhető el. Különösen előrehaladott esetekben használható. Level 4 evidencia. A kezelés értékelése további tanulmányokat igényel.
A női urethra distalis tumorainál 70-80%-os, a sebészi beavatkozásokkal egyenértékű, proximális tumorainál 20-30%-os lokális kontroll érhető el egyedüli sugárterápiával.

Mellékhatások
A sugárkezeléssel kapcsolatos súlyos mellékhatások aránya 15-25%. Elsősorban húgycsőszűkület, necrosis, recto-urethralis, urethrovaginalis fistula kialakulásával kell számolni.

2.4.4.2. Kemoterápia
Kemoterápiás lehetőségeket a húgycsődaganatok szövettani típusai adják meg. Elsődleges természetesen a sebészi kezelés. Lokálisan előrehaladt, vagy metasztatikus esetekben jöhet szóba.

M-VAC
A kezelés - a transitionalis sejtes rosszindulatú daganatoknál - recidíváló, lokalisan kiterjedt primer, vagy sebészi és/vagy radioterápia után recidíváló vagy metastatizáló esetekben jön szóba. Az adenocarcinoma és laphámrák ezen kezelésre rezistens. (L. húgyhólyagdaganat).

Gemcitabin + Cisplatin
Remissziós rátája azonos,de a toxicitása kisebb, mint az M-VAC kezelésé.
L.: húgyhólyagdaganat

Cisplatin + 5-FU kezelés
Laphámrák esetén válogatott esetekben palliatív céllal

III. Kezelés

3. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során

Az első három évben 3 havonta:
- anamnézis,
- fizikális vizsgálat (megtekintés, tapintás),
- uretrocisztoszkópia,
- citológia.

Az első három évben 6 havonta,
- képalkotó eljárások,
- laborvizsgálatok.

A relapsus kezelése
Nincs kidolgozott, általánosan elfogadott protokoll a primer tumor relapsusa, valamint áttétek esetén: radio- és/vagy kemoterápia megkísérelhető.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai
A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum-követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Sharp DS, Angermeier KW: Surgery of Penile and Urethral Carcinoma. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW Peters CA, eds: Campbell-Walsh Urology 9th Edition, Saunders, 2006: 993-1022.

Murphy WM, Grignon DJ and Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of Tumor Pathology 4th Series, Fascicle 1.
American Registry of Pathology, Washington DC, USA, 2004.

Rosai, J: Ackerman’s Surgical Pathology (8th Ed); Mosby-Year Book, Inc., 1996.

1. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, et al: Male urethral carcinoma: Analysis of treatment outcome. Urology 1999;53:1126-1132.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Weiner JS, Liu ET, Walther PJ: Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. Cancer Res 1992;52:5018-5023.
3. Cupp MR, Reza MS, Goellner JR, et al: Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. Urology 1996;48:551-555.
4. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA: Carcinoma of the male and female urethra. Urol Clin North Am 1992;19:347-358.
5. Grigsby PW, Herr HW: Urethral tumors. In Vogelzang N, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2000:1133-1140.
6. Touijer AK, Dalbagni G: Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. Urology 2004;63:33-35.
7. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR: Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. Urol Clin North Am 1992;19:257-266.
8. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson I: Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. Urol Clin North Am 1992;19:359-372.
9. Mandler JI, Pool TL: Primary carcinoma of the male urethra. J Urol 1966;96:67-72.
10. Konnak JW: Conservative management of low grade neoplasms of the male urethra: A preliminary report. J Urol 1980;123:175-177.
11. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al: Management of primary urethral cancer. Urology 1998;52:487-493.
12. Hakenberg OW, Franke HJ, Froehner M, Wirth MP: The treatment of primary urethral carcinoma—the dilemmas of a rare condition: Experience with partial urethrectomy and adjuvant chemotherapy. Onkologie 2001;24:48-52.
13. Nash PA, Bihrle R, Gleason PE, et al: Mohs' micrographic surgery and distal urethrectomy with immediate urethral reconstruction for glanular carcinoma in situ with significant urethral extension. Urology 1996;47:108-110.
14. Kaplan GW, Bulkley GJ, Grayhack JT: Carcinoma of the male urethra. J Urol 1967;98:365-371.
15. Ray B, Canto AR, Whitmore WF Jr: Experience with primary carcinoma of the male urethra. J Urol 1977;117:591-594.
16. Anderson KA, McAninch JW: Primary squamous cell carcinoma of the anterior male urethra. Urology 1984;23:134-140.
17. Hopkins SC, Nag SK, Soloway MS: Primary carcinoma of the male urethra. Urology 1984;23:128-133.
18. Dinney CPN, Johnson DE, Swanson DA, et al: Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma: An update. Urology 1994;43:506-514.
19. Mackenzie AR, Whitmore WF Jr: Resection of the pubic rami for urologic cancer. J Urol 1968;100:546-551.
20. Shuttleworth KE, Lloyd-Davies RW: Radical resection for tumors involving the posterior urethra. Br J Urol 1969;41:739-743.
21. Bracken RB: Exenterative surgery for posterior urethral cancer. Urology 1982;19:248-251.
22. Klein FA, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al: Inferior pubic rami resection with en bloc radical excision for invasive proximal urethral carcinoma. Cancer 1983;51:1238-1242.
23. Raghavaiah NV: Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the male urethra. Cancer 1978;41:1313-1316.
24. Forman JD, Lichter AS: The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the male and female urethra. Urol Clin North Am 1992;19:383-389.
25. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for extravesical urinary tract tumors. J Urol 1988;139:475-477.
26. Licht MR, Klein EA, Bukowski R, et al: Combination radiation and chemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the male and female urethra. J Urol 1995;153:1918-1920.
27. Oberfield RA, Zinman LN, Leibenhaut M, et al: Management of invasive squamous cell carcinoma of the bulbomembranous male urethra with coordinated chemo-radiotherapy and genital preservation. Br J Urol 1996;78:573-578.
28. Johnson DW, Kessler JF, Ferrigni RG, et al: Low dose combined chemotherapy/ radiotherapy in the management of locally advanced urethral squamous cell carcinoma. J Urol 1989;141:615-616.
29. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al: Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. J Urol 1996;156:1615-1619.
30. Hassan JM, Cookson MS, Smith JA Jr, et al: Urethral recurrence in patients following orthotopic urinary diversion. J Urol 2004;172:1338-1341.
31. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, et al: Urethral recurrence after cystoprostatectomy: Implications for urinary diversion and monitoring. Urology 2004;64:950-954.
32. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, et al: Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. J Urol 2004;172:937-942.
33. Hardeman S, Soloway MS: Urethral recurrence following radical cystectomy. J Urol 1990;144:666-669.
34. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al: The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. J Urol 2004;172:1342-1347.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

35.a. Schellhammer PF, Whitmore WF Jr: Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. J Urol 1976;115:56-60.
35.b Lin DW, Herr HW, Dalbagni G: Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. J Urol 2003;169:961-963.
36. Narayan P, Konety B: Surgical treatment of female urethral carcinoma. Urol Clin North Am 1992;19:373-382.
37. Fagan GE, Hertig AT: Carcinoma of the female urethra; review of the literature; report of eight cases. Obstet Gynecol 1955;6:1-11.
38. Srinivas V, Khan SA: Female urethral cancer—an overview. Int Urol Nephrol 1987;19:423-427.
39.a Mevorach RA, Cos LR, di Sant'Agnese PA, Stoler M: Human papillomavirus type 6 in grade I transitional cell carcinoma of the urethra. J Urol 1990;143:126-128.
39.b Terry PJ, Cookson MS, Sarosdy MF: Carcinoma of the urethra and scrotum. In Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH, eds: Principles and Practice of Genitourinary Oncology. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997:347-354.
40. Rajan N, Tucci P, Mallouh C, Choudhury M: Carcinoma in female urethral diverticulum: Case reports and review of management. J Urol 1993;150:1911-1914.
41. Grabstald H, Hilaris B, Henschke U, Whitmore WF Jr: Cancer of the female urethra. JAMA 1966;197:835-842.
42. Carroll PR, Dixon CM: Surgical anatomy of the male and female urethra. Urol Clin North Am 1992;19:339-346.
43. Johnson DE, O'Connell JR: Primary carcinoma of female urethra. Urology 1983;21:42-45.
44. Foens CS, Hussey DH, Staples JJ, et al: A comparison of the roles of surgery and radiation therapy in the management of carcinoma of the female urethra. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:961-968.
45. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al: Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol 2004;22:404-409.
46. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW: Female urethral carcinoma: An analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. Br J Urol 1998;82:835-841.
47. Bracken RB, Johnson DE, Miller LS, et al: Primary carcinoma of the female urethra. J Urol 1976;116:188-192.
48. Prempree T, Amornmarn R, Patanaphan V: Radiation therapy in primary carcinoma of the female urethra. II. An update on results. Cancer 1984;54:729-733.
49.a Hahn P, Krepart G, Malaker K: Carcinoma of female urethra. Manitoba experience: 1958-1987. Urology 1991;37:106-109.
49.b Staehler G, Chaussy C, Jocham D, Schmiedt E: The use of neodymium-YAG lasers in urology: Indications, technique and critical assessment. J Urol 1985;134:1155-1160.
50.a Garden AS, Zagars GK, Delclos L: Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. Cancer 1993;71:3102-3108.
50.b Dann T, Schuller J, Schmeller NT, et al: Treatment of distal urethral cancer by laser coagulation [in German]. Urologe A 1989;28:296-299.
51. Levine RL: Urethral cancer. Cancer 1980;45:1965-1972.
52. Peterson DT, Dockerty MB, Utz DC, Symmonds RE: The peril of primary carcinoma of the urethra in women. J Urol 1973;110:72-75.
53. Allen R, Nelson RP: Primary urethral malignancy: Review of 22 cases. South Med J 1978;71:547-550.
54. Dalbagni G, Donat SM, Eschwege P, et al: Results of high dose rate brachytherapy, anterior pelvic exenteration and external beam radiotherapy for carcinoma of the female urethra. J Urol 2001;166:1759-1761.
55. Moinuddin Ali M, Klein FA, Hazra TA: Primary female urethral carcinoma. A retrospective comparison of different treatment techniques. Cancer 1988;62:54-57.
56. Kalra J, Cortes E, Chen S, et al: Effective multimodality treatment for advanced epidermoid carcinoma of the female genital tract. J Clin Oncol 1985;3:917-924.
57. Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K, Sakamoto M: Urethral involvement in female bladder cancer patients: Mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. J Urol 1994;152:1438-1442.
58. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, et al: Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: A pathological review of female cystectomy specimens. J Urol 1995;154:1329-1333.
59. Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995;153:950-955.
60. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, et al: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998;51:951-955.
61. Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamallah A, et al: Local urethral recurrence after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women: A prospective study. J Urol 2004;171:275-278.
62. Bissada NK, Herschorn S, Elzawahri A, et al: Urinary conduit formation using retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations. I. A multi-institutional experience. Urology 2004;64:485-487.
63 Lövey György: A húgycső. In .: Németh György (szerk.) Sugárterápia. 1. kiadás. Springer, Budapest, 2001.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

64 Milosevic M., F., Warde P., R., et al.: Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. Radiother. Oncol. 56, 29-35, 2000.
65 Gerbaulet A., Haie-Meder C., et al.: Brachytherapy in cancer of the urethra. Ann Urol (Paris) 28, 312-17, 1994.
70 Grigsby P., W.: Carcinoma of the urethra in women. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41, 535-41, 1998.
71 Garden A., S., Zagars G., K., et al.: Primary carcinoma of the female urethra. Cancer. 71, 3102-08, 1993.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.pathologyoutlines.com
http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

A terápiás evidencia és a terápiás ajánlás fokának megadásához („levels of evidence" és grades of recommendation") a http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp oldalon megtalálható: Oxford -Centre of Evidence Based Medicine ajánlását használtuk.

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll szponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a húgyhólyag daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nucleáris Medicina Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. Rövidítések

BTA	bladder tumor antigen
BCG	bacillus Camell-Guerrin
CIS	carcinoma in situ
COPD	chronic obstructiv pulmonary disease
DJ	double J
EGFR	epidermal growth factor receptor
HpD	hematoporfirin-derivátum
IPCC	International Pathology Consensus Committee
MDCT	multidetector computed tomography
MIP	maximum intensity projection
MPP	Molecular Pathology Programme
MRI	magnetic resonancy image
NMP	nukleáris mátrix protein
PDE-5 inhibitor	phosphodiestsrase-5 inhibitor
PTD	photodinamiás terápia
RTG	röntgen
TUR	transurethralis rezekció
TNM	tumour,node,metastasis
UICC	United International Contre le Cancer
UTI	urinary tract infection
UH	ultrahang
WHO	World Health Organization

3. A betegség leírása

A húgyhólyag tumoros megbetegedése krónikus, polikronotop, heterogén - térben és időben multiplex - daganatos megbetegedés.

Szövettani típus táblázatban

A húgyhólyag daganatok klasszifikációja az 1998-ban kötött megállapodás alapján a WHO/ISUP beosztás szerint (WHO, 2004):

<u>Hám típusú daganatok</u>

- Urotheliális (tranzicionális sejtes) daganatok:
- Laphám carcinoma

Verrucosus carcinoma Papilloma
Invertált
Exophitikus
Papilláris urotheliális daganat, alacsony fokozatú malignitási potenciállal
Carcinoma
Low grade
High grade
Carcinoma in situ

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Dysplasia/atypia
Az urothelsejtes carcinoma variánsai
Urothelsejtes carcinoma mirigyszerű (microcisztás) lumenekkel
Urothelsejtes carcinoma, fészekképző típus
Urothelsejtes carcinoma, sarcomatoid típus
Homológ
Heterológ (carcinosarcoma)
Urotheliális carcinoma, micropapilláris típus

- Adenocarcinoma
- Villosus tumor
- Rosszul differenciált kis sejtes carcinoma
- Ritkán előforduló daganatok:
  Carcinoid tumor
  Melanoma
  Lymphoepithelialis carcinoma
  Nagy sejtes neuroendokrin carcinoma
  Óriás sejtes és orsó sejtes carcinoma
  Plasmocytoid/lymphomatoid carcinoma
  Rhabdoid tumor
  Basaloid carcinoma

Nem-hám eredetű daganatok:
Mesenchymalis daganatok
Jóindulatú
Rosszindulatú
Pheochromocytoma (paraganglioma)
Lymphoma
Plasmacytoma
Germinalis sejtes daganatok

A kórszövettani lelet tartalmazza a következő információkat
Húgyhólyag biopszia és TURBT (a húgyhólyag daganatának transurethralis reszekciója) esetén

- a daganat típusa és variánsai (ha előfordul)
- fokozat
- az invázió mélysége: nincs, lamina propriát, muscularis propriát (izom fal) eléri
- a muscularis propria ép vagy hiányzik
- az endothellel bélelt véredények inváziója

Húgyhólyag műtéti eltávolítása esetén

- a biopsziára és TURBT-ra vonatkozó előírások
- az invázió mélysége: kevesebb, mint az izomfal vastagságának a fele, vagy azt túlhaladja
- CIS (carcinoma in situ), ha nem megy át papilláris vagy noduláris típusú magas malignitási fokozatú carcinomába
- húgyhólyagon túl terjedés
- a prostata kivezető csatornáinak és mirigyeinek infiltrációja
- a prostata stromájának involválása
- CIS az urethrában
- CIS az ureterben

A húgyhólyag daganatait a 2004-ben megjelent WHO szövettani osztályozás szerint soroljuk be. A húgyhólyag daganatok 95%-a hám eredetű, a maradék mesenchymalis kiindulású. A hám eredetű daganatok 92%-a urotheliális (transitionalis) típusú sejtekből épül fel, 6%-a laphám- és 1-2%-a mirigyhám típusú. A továbbiakban az urotheliális (transitionalis) sejtes típusú daganatokkal foglalkozunk részletesen.

Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők (1)
Az urothelialis tumoros folyamat térben és időben multiplex természetű, panurothelialis jellegű, a látható tumor csupán a diffúz betegség egyik megnyilvánulása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A biológiai viselkedést meghatározó tényezők:
- a daganat szövettani típusa (urothelialis tumor, adenocarcinoma, laphámrák, stb.),
- a daganatos infiltratio mélysége (T), a nyirokcsomó (N) és a távoli szervek (M) tumoros érintettsége,
- a daganat differenciáltsági foka (G),
- a tumor konfigurációja, papilláris vagy solid növekedési jellege,(2)
- a kórszövettani metszetekben látható felületes (L1), vagy mély (L2) nyirokerek esetleges tumoros érintettsége,
- az épnek látszó urothelium állapota: dysplasia, in situ carcinoma a hólyag többi, nem tumoros részén (kimutatás: vizeletcitológia, multiplex térképbiopsia),
- a tumor primer vagy recidív jellege,
- a tumor solitaer vagy multiplex megjelenése,
- a tumor lokalizációja és nagysága.

A hólyagtumorok várható biológiai viselkedése szempontjából döntő tényező az invazivitás megléte vagy hiánya. Ezen ismérvek alapján a hólyagdaganat prognosztikailag két csoportra osztható.

A tumorok 2/3-a a felismerés pillanatában vagy az urotheliumra korlátozódik, vagy a basalis membrant áttörve infiltrálja a tunica propriát, de az izomréteget nem éri el. Ezek a **felületes tumorok** (Ta, T1 stádium). Kórjóslatuk jó, 50-70%-ban recidiválnak, a mélységi progressio 7-20%-os (3).
A felületes tumorok közé soroljuk az invazív potenciált hordozó in situ carcinomát is, mely lehet önálló jelenség, de megelőzheti, kísérheti, követheti a hólyag optikusan is észlelhető daganatát. Az in situ carcinoma lapos, az urotheliumra korlátozódó, nem papillaris, nem infiltrtáló anaplasia, melynek sejtjei malignitás klasszikus jeleit mutatják. Az urothelium in situ carcinomái klinikailag olyan Grade 3 tumoroknak tekintendők, melyeknek 60%-ából az idők folyamán invazív tumor fejlődik ki. Általában diffúz vagy multiplex megjelenésű. Diagnosztikájában legfontosabb a vizeletcitológiai vizsgálat. Egyes vélemények szerint minden invazív hólyagtumor átmegy az in situ carcinoma fejlődési fokozaton.
A tumorok 1/3-a már a felismerés pillanatában infiltrálja a hólyag izomrétegét vagy már a falon is túlterjed. Ezek az **invazív tumorok**. Kórjóslatuk igen kedvezőtlen. Kialakulásuk a felületes tumoroktól független, önálló (4).
Az invasivitás mélységének histopathologiai megítélését nehezítheti a tunica propriában /T1 stádium/ időnként kimutatható izomrostok összetéveszthetősége a hólyagfal „valódi” izomrétegével.

TNM-rendszer (UICC-2002)(5)

TX	Primer tumor nem ítélhető meg
T0	Nincs kimutatható tumor
Tis	In situ carcinoma
Ta	Papillaris nem invazív tumor
T1	Subepithelialis kötőszövetbe terjedő tumor
T2	Felületes izomrétegbe terjedő tumor
T2a	A tumor infiltrálja a belső izomréteget
T2b	A tumor infiltrálja a külső izomréteget
T3	A perivesicalis zsírszövetet infiltrálja a tumor
T3a	Microscopos perivesicalis tumoros infiltráció
T3b	Macroscopos perivesicalis tumoros infiltráció
T4	A prostatára, medencefalra, nőknél vaginára, uterusra, mindkét nemnél a hasfalra terjedő tumor
T4a	A tumor a prostatára, vaginára, uterusra terjed
T4b	A tumor a medencefalra, hasfalra terjed
Nx	Regionalis nyirokcsomók nem ítélhetők meg
N0	Nincsenek regionalis nyirokcsomó-metastasisok
N1	2 cm-nél kisebb, soliter nyirokcsomóáttét
N2	Soliter, >2-5 cm átmérőjű vagy többszörös nyirokcsomóáttét, ha egyik átmérője sem haladja meg az 5 cm-t
N3	5 cm-nél nagyobb áttétek
M0	Távoli áttét nincs
M1	Távoli áttét

A WHO és az IPCC 1988-ban kiadott szövettani grading-je (6)

GX	A grade-et nem becsülhető meg
G1	Jól differemciált

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

G2	Közepesen differenciált
G3-4	Rosszul differenciált/differenciálatlan

3.1. Veszélyeztető tényezők
A legfontosabb **rizikófaktor** a dohányzás, amely átlagban háromszoros kockázat növekedést okoz (7)(Az evidencia szintje: 3a), sőt a dózis-hatás összefüggés is igazolt(8). A dohányzás elhagyása után mintegy 20 évvel megközelíti a kockázat a nem dohányosok szintjét, de sohasem csökken le annyira.
A foglalkozási ártalmak okozta húgyhólyagdaganat esetén is jellemző a hosszú látenciaidő. A legnagyobb jelentőséggel az aromás aminok bírnak: beta-naphthylamin, benzidin, 4-aminobiphenyl, chlor-o-toluidin.
Megfigyelték, hogy a cyclophosphamidal kezelt betegekben a húgyhólyagdaganat 9x gyakrabban fordult elő (9). A kismedence sugárkezelése kapcsán négyszeres rizikónövekedésről számoltak be (10). A krónikus cystitis (11) és a Schistosoma haematobium cystitis talaján is kialakulhat a húgyhólyagdaganat (12).

3.2. Genetikai háttér
Az invazíve terjedő urothelsejtes carcinomákra jellemző a 20 feletti chromosoma regióra kiterjedő genetikai eltérés (átlagban 7-10/eset). Az onkogének közül, mint terápia-célpont, említést érdemel a HER/2 neu (amplifikáció a 17q23 chromosomán) és az epidermal growth factor receptor (EGFR). Az esetek 3-5%-ában az EGFR gén amplifikálódik, míg 30-50%-ában az oncoproteinje túltermelődik.

3.3. Epidemiológiai adatok a Magyar Rákregiszter adatai alapján.
Az összes rosszindulatú daganatok 3%-a. Az utóbbi 5 év átlagában az éves morbiditás Magyarországon 2600 fő, a mortalitás 820 fő.

3.4. Jellemző életkor és nem
Férfiakban közel háromszor gyakoribb, mint nőkben arány 2,7:1, főleg a 6.-7. évtizedben jelentkezik. 50 éves kor alatt ritka.

3.5. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők
A fájdalmatlan makroszkópos vérvizelés a legjellemzőbb tünet Az esetek 75-80%-ában fordul elő, néha hólyagtamponádhoz vezethet. A mással nem magyarázható irritatív vizelési panaszok vérvizelés nélkül is lehetnek a hólyagtumor jelei. Hólyagtáji fájdalom, tapintható rezisztencia, általános tumortünetek az előrehaladott folyamatra utalnak.

3.6. Érintett szervrendszer(ek)
Mind a felületes, mind az invazív primer tumorok legfőbb megjelenési helye a hátsó fal, az ureterszájadékok környéke és a trigonum területe. Ezt az oldalfalak követik. A vertexen, az elülső falon kisebb számban fordulnak elő.
A recidív tumorokat tekintve, míg az invazív daganatok esetén a lokalizációs gyakoriság változatlan, a felületes tumorok viselkedése megváltozik, s recidívák zöme a hátsó falra, a vertexre és az elülső falra jut (implantatio TUR során?).
Makroszkóposan a hólyagrákok túlnyomó többsége a hólyag üregében, papillaris képlet formájában jelenik meg. Jóval ritkább az invazív, lap szerinti növekedést mutató szolid tumor. A lap szerinti kiterjedés a látható tumor átmérőjének kétszeresét is meghaladhatja („jéghegytünet"). A papillaris és szolid növekedést 7%-ban egyazon tumornál együtt találhatjuk /papillaris/szolid konfiguráció/. A tumor növekedése a hólyagfal mélyebb rétegei felé, valamint lap szerint a hólyagfalban is történik. A hólyagtumorok 3/4-e szoliter, l/4-e multiplex megjelenésű.
A tumor a hólyagfalon átterjedve a perivesicalis zsírszövetbe és a környező szervekbe (prostata, medencefal, vagina, uterus, hasfal) infiltrálhat.
Az áttétképződés gyakorisága a tumoros infiltratio mélységével (T) korrelál. A hólyagfal kisereinek (nyirokerek, venák) lumenébe történő daganatsejt-invasio megléte vagy hiánya adja az L kategória alapjait (L0, L1, L2). A lymphaticus terjedés háromszor gyakoribb, mint a venás.
A kismedencei regionalis nyirokcsomó-**metastasisok** az ún. obturator, az a. és v. iliaca interna és externa mentén lévő nyirokcsomólláncban találhatók.
A „juxtaregionalis" **nyirokcsomók** az a.iliaca communis oszlása fölött vannak. A hólyag elülső faláról és a vertexéről közvetlen nyirokáramlás vezet ide.
Szervi metasztazisok: haematogén terjedés révén leggyakrabban a májban (38%), tüdőben (36%), csontrendszerben (27%), mellékvesékben (21%) és a bélrendszerben (13%) találhatók (13).

3.7. Gyakori társbetegség a dohányzás közös etiológiai szerepe miatt a COPD.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai eljárások

1. Anamnesis

Rögzíteni kell

az ipari ártalmakat,
a dohányzási szokásokat,
a szedett gyógyszereket,
a medencét ért korábbi irradiatió dózisát, kiterjedését,
korábbi cyclophosphamid kezelést,
a haematuria idejét és formáját,
a gyakori és fájdalmas vizelést.

2. Fizikális vizsgálat

Nem igazán kórjelző értékű, csak kifejezetten előrehaladott esetekben tapinthatunk eltérést. Hólyagtamponád esetén a telt hólyag jól tapintható. Az ureterszájadékot infiltráló tumor esetén vesetáji érzékenység jelentkezhet.

3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

3.1.1. Általános laborvizsgálatok Vérkép, vizelet üledék, vvs-süllyedés, (anaemia, haematuria, pyuria, baktériumok).
Vesefunkciós vizsgálatok: CN, Se-kreatinin, (kétoldali ureterocclusiónál uraemia).
A májfunkciós vizsgálat mind a primer diagnosztikában, mind a követésben meghatározó lehet.

3.1.2. Vizeletcitológiai vizsgálat végezhető:

- spontán vizeletből (nem invazív),
- húgyhólyagöblítő folyadékból (transurethralis beavatkozás során),
- felső hugyútak öblítő folyadékából,
- urethracsonköblítésből,
- cisztektómia utáni vizeletelvezetésből (ekkor a megítélés a bélepithelsejtek miatt különösen nehéz).

A reggeli első spontán vizeletet lehetőleg ne használjunk citológiai vizsgálatra a sejtek jelentős ozmotikus károsodása miatt!
A hólyagöblítés előnye a spontán vizelettel szemben a nagyobb számú, jobb állapotú sejtek nyerése, ugyanakkor a kétféleképpen nyert minta vizsgálatának összehasonlítása során az eredmények specificitásában és szenzitivitásában szignifikáns különbség nem mutatkozott (14), ezért csak akkor végzendő hólyagöblítés, ha egyébként is indokolt a cisztoszkópia (15).

Az in situ carcinoma és egyéb magas grádusú tumorok diagnosztikájában és utánkövetésében nagy szenzitivitású (75-95%) és specificitású alapvizsgálat (16). Az irritatív hólyagtünetek tisztázásában elsődleges szerepe van. Szűrővizsgálatként csak elvétve alkalmazzák.
Szenzitivitása low-grade (korábbi G1) tumorok esetén azonban kevesebb, mint 40% (17), a specificitása pedig magas, az álpozitív arány <5%.
A fals negatív eredmények gyakorisága a 20%-ot is elérheti, míg sugárkezelés, cytostaticus kezelés akár 1 évig is álpozitív cytológiai eredményt adhat (18).

3.2. Képalkotó vizsgálatok

3.2.1. Hasi és kismedencei ultrahang telt hólyag mellett az 1 cm-nél nagyobb, a lumen felé bedomborodó papilláris és exophyticus daganatot 90%-os valószínűséggel felismeri, alkalmas továbbá az üregrendszeri tágulat, egyes hasi metasztázisok kimutatására is. Natív hasi felvétellel kombinálva a haematuria kivizsgálása során az urographia kiváltására alkalmas (19). Nem invazív volta miatt elsőként választandó, illetve minden hólyagtumor esetén elvégzendő vizsgálat.

3.2.2. Urethrocystoscopia. A diagnosztika és a betegkövetés legmegbízhatóbb módszere. Három, különböző tekintési irányú optikával végzendő. Szenzitivitása ca. 98%, amely a vizelet citológiával kombinálva 99%-ra növelhető (20). Elvégzése minden esetben kötelező, de nem feltétlenül külön beavatkozásként, hanem megfelelően alapos gyanú esetén a transzuretrális műtét részeként.

3.2.3. Urographia/ CT-/MR urogram: mivel pánurothelialis betegségről van szó, a veseüregrendszerek és az ureterek kontrasztanyagos vizsgálatának szükségessége felmerül. Az MDCT- vizsgálat és az ezt kiegészítő rekonstrukciós technikák

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

(MIP urogram) sokkal informatívabbak. A kontrasztanyagos MDCT során kiegészítő urogram is készülhet. Negatív hasi UH mellett, low- grade felületes tumor esetén a felső húgyutak érintettségének kis incidenciája miatt az urographia elhagyható (21) (az evidencia szintje: 3), de T1G3 tumor esetén ez 7%-ra emelkedik(22), ezért ekkor javasolt.

3.2.5. CT és MRI- vizsgálat: főként a radikális csonkoló műtétek előtt alkalmazandó vizsgálatok. Primer tumorok esetében ma már az MDCT sokkal informatívabb, mint a hagyományos spirál CT. MR-rel a fali kiterjedést és mélységi infiltrációt is ábrázolni tudjuk, a musculus detrusor érintettség jól megítélhető. A T3a és b stádium is elkülönül, a perivesicalis infiltráció és a szomszédos szervekhez való viszony pontosan meghatározható, ez utóbbi tekintetében az MDCT is kiváló módszer.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika

4.1. A **vizeletmarker** tesztekről összességében elmondható, hogy a citológiai vizsgálatnál nagyobb szenzitivitásúak, viszont annál kisebb specificitással bírnak valamennyi tumorkategóriában.
A fehérjekimutatásra alapozott eljárások esetén (BTA és az NMP22 teszt) a fals pozitív arányt tovább növeli a gyulladás, idegentest (pl. DJ stent) más urogenitális tumor illetve a vér jelenléte. A fals pozitív esetek szükségtelen vizsgálatokat generálhatnak.
A diagnosztikára és az utánkövetésre egyaránt érvényes, hogy a tumor jelenlétének igazolására szolgáló tesztek (MPP, Hyaluronsav/Hyaluronidáz, Telomeráz) - bár szenzitivitásuk a 80%-t is meghaladja és kombinált alkalmazásuk a pontosságot tovább, növeli - a jelenleg hatályban lévő ajánlások nem tartják alkalmasnak a cisztoszkópos vizsgálat megbízható helyettesítésére.

4.2. Fluorescens cisztoszkópia segítségével a fehér fényben nem látható CIS, vagy kezdődő papilláris tumor is felfedezhető (23,24). A porfirin alapú fotoszenzitizáló anyag beadása után kék fénnyel történik a vizsgálat.

4.3. **Flow-citometria** során talált hyperdiploid sejtek rossz prognózist jelentenek. E vizsgálat nem helyettesítheti a hagyományos vizelet citológiai vizsgálatot.

4.4. Intravesicalis UH-vizsgálat. A felületes és invazív tumorcsoport elkülönítésére alkalmas, ezeken belül a stádiumok további finomításra nem. Az intravesicalis UH-val kapcsolatosan megoszló vélemények vannak, de jelenleg is a klinikai gyakorlat része. A fali infiltrációt jobban mutatja, mint a trascutan UH-vizsgálat, ill. a fali kiterjedést, valamint a kis tumorokat is magasabb szenzitivitással érzékeli.

4.5. Mellkas röntgen/CT vizsgálat a tüdőmetastasist mutatja.

4.6. Csont-izotópscan a csontmetastasis gyanúját vetheti fel. /Megerősítésére MRI vizsgálat javasolt/ (25).

4.7. Csont-röntgenfelvétel a csont-scan által gyanúsnak mutatott területről.

5. Diagnosztikai algoritmusok
A haematuria kivizsgálása kulcskérdés:
1. Vizelet üledék (Haematuria, pyuria)
2. UH vizsgálat (Vesetumor, kő, pangás kizárása)
3. Urogram (Kő, fejl. rendellenesség kizárása)
4. Cystoscopia
5. TUR

III. Kezelés

A kezelés általános elvei
A terápiás terv kialakításánál a hólyagtumorok azon tulajdonságait kell figyelembe venni, amelyek a várható biológiai viselkedést meghatározzák (T, Grade, lokalizáció stb.). Ezek ismeretében dönthetünk a sebészi, gyógyszeres és sugárkezelés kizárólagos, vagy együttes alkalmazásáról, a beteg általános állapotától és együttműködési képességétől függően.
Komplex kezelésről általában szólva elsősorban a hólyagdaganatok túlnyomó többségét (95-97%) képviselő urothelialis tumorok kezelését tartjuk szem előtt, helyenként külön megemlítjük az adenocarcinoma és a laphámrák esetén javasolt terápiát.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A felületes hólyagdaganatok rizikóbesorolása képezi a kezelés és az utókövetés alapját (26):
- Alacsony kockázatú: pTaG1,szoliter,3cm-nél kisebb, min. 1 évig nem recidivál
- Közepes kockázatú: pTaG2-3, pT1G1-2, vagy multiplex, vagy 3cm-nél nagyobb, vagy 1 éven belül recidivál
- Magas kockázatú: CIS,pT1G3, vagy 5-nél több gócú, vagy az első 3 hónapos kontrollnál recidivál

III/1. Gyógyszeres kezelés

1.1. Gyógyszeres terápia részletes algoritmusa:

A. Primer kezelés

A.1. Urotheltumorok

A.1.1. Felületes tumorok

A.1.1.1. Alacsony kockázatú: TUR + korai egyszeri korai kemoterápiás instilláció

A.1.1.2. Közepes kockázatú: TUR +korai, majd 6 hétig hetente ismételt kemoterápiás nstilláció

A.1.1.3. Magas kockázatú: TUR + utórezekció, lokális BCG kezelés 6 hétig hetente, majd 6 hónapig havonta. + évente 3 hetes indukció

A.1.1.4. Magas kockázatú BCG rezisztens (Perzisztáló pozitív citológia, vagy pT1G3 recidívál) Radikális cystectomia mérlegelendő

A.1.1.5. Diffúz papillomatosis Radikális cystectomia mérlegelendő

A.1.1.6. pT1G1-3 N1-2 M0 A látható tumor a fenti sebészi módszerek valamelyikével távolítandó el. A tumoros nyirokcsomók vonatkozásában lásd 2.1.5. A sebészi beavatkozást ki kell egészíteni (cystostaticus kezelés, lásd 1.2.3. + /- irradiatio)

Felületes tumoroknál TUR helyett (vagy azt kiegészítve) laserkezelés (lásd 2.1.7.), adott esetben parciális cystectomia is végezhető.

Megjegyzés: Szükségesnek tartjuk megjegyezni, hogy létezik olyan elfogadott protokoll, melyszerint a TaG2 daganatnál nem szükséges az adjuváns kemoterápiás instilláció, míg ugyanezen ajánlás a TaG3 esetben lokális BCG kezelést javasol (27).

A.1.2. Invazív tumorok

A.1.2.1. pT2 G1 N0 M0 Radikális cystectomia kismedencei lymphadenectomiával Parciális cystectomia szóba jöhet (lásd 2.1.3.)

A.1.2.2. pT2G2-3 T3a,b G1-3 N0 M0
Radikális cystectomia, kismedencei lymphadenectomia
Hólyagmegtartás esetén extenzív TUR majd radiokemoterápia. (ld. 2.3.2.1.)

A.1.2.3. pT2-T3a, bG2-3 N1 M0 Radikális cystectomia, kismedencei lymphadenectomia és regionalis vagy szisztémás cytostaticus kezelés (lásd 1.2.2. és 1.2.3.)
Hólyagmegtartás esetén extenzív TUR majd radiokemoterápia.(ld. 2.3.2.1.)

A.1.2.4. T4 bármely N és M kapcsolatban, továbbá T1-4 N1-3 M+
Sebészi beavatkozás bármely formája a palliatióra szorítkozik (TUR, cystectomia) vérzés, hólyagfájdalom, tenesmusok, ureter-, urethraocclusio esetén TUR (lásd 2.1.1.3.)
Palliatív sugárkezelés cytostaticus kezelés (lásd 1.2.3.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A.2. Adenocarcinoma, laphámrák
Az urachus eredetű, adenocarcinoma fennállása esetén parciális cystectomia végezhető (lásd 3.1.3.). Egyébként, még operabilis esetben is - a stádiumtól függetlenül - radikális cystectomia javasolt. Előrehaladott tumornál csak sebészeti palliatio, melyet a tünetek indikálnak. A kemoterápia nem elfogadott, egyedi mérlegelést kíván. Sugárkezelésre adott válasz csekély.

Megjegyzés: bíztató próbálkozások vannak a CIS jelenléte nélküli, solitaer, T2 stádiumú, 5 cm-nél nem nagyobb, kisérinváziót nem mutató, ureterobstrukciót nem okozó invazív daganatok szervmegtartó multimodális kezelésére (28, 29, 30).

B. A relapsus kezelése
B.1. Hólyagtumor

pTa G1-2 pT1 G1-3	Alapvetően a primer ellátás elvei az irányadóak (lásd A.1.1.). A recidíva ténye azonban az esetleges progressziót (T vagy G változás) a radikálisabb, sebészi kezelés irányába viszi. Ismételt intravesicalis, cytostaticumos kezelések utáni recidívák esetén sugárterápia.
pTis N0 M0	Perzisztáló vagy recidiváló forma: radikális cystectomia
pT2 G1-3 pT3a, b G1-3 N0 M0	A primer ellátás elvei az irányadók (lásd A.1.1.), a recidíva ténye agresszívebb sebészi kezelést indokol, esetleg kemoterápia (lásd 1.2.3.) vagy sugárkezelés
pT4 G1-3 N0 M0	Csak palliatív sebészeti beavatkozás /palliatív TUR, cystectomia és kemoterápia (lásd 1.2.3.)/ vagy palliatív sugárkezelés

B.2. Áttétek

pT1-4 N1-3 M+	Csak palliatív sebészi beavatkozás jön szóba (TUR), melyet szövődmények indikálhatnak (vérzés, ureterocclusio, stb.) cytostaticus kezelés (lásd 1.2.3.). Palliatív sugárkezelés. Recidíva esetén a TUR lokális kezeléssel (BCG, cytostaticum) kiegészítendő ill. sugárkezeléssel (lásd 1.2.1.).

1.2.1. Intravezikális kezelések
A terápiás értékű TUR után is fennáll a húgyhólyag daganat kiújulásának és progressziójának a veszélye. A rizikó intravezikális kezeléssel csökkenthető.
1.2.1.1. Az intravezikális kemoterápia csökkenti a recidívák gyakoriságát (31, 32) (az evidencia szintje:1a), azonban nem csökkenti a progressziót(33) (az evidencia szintje:1a). A három kemoterapeutikum a Mitomycin C, az epirubicin és a doxirubicin hatásosságában nem mutatkozott különbség (34).
A TUR-t közvetlenül követő (6 órán belüli), egyszeri kemoterápiás instilláció 40%-al csökkenti a kiújulás relatív kockázatát (az evidencia foka 2a). Az így kivédett ismételt TUR-ok költségeit figyelembe véve költséghatékony is a korai instilláció (34), ezért minden felületesnek látszó daganat első műtétje esetén indokolt az alkalmazása. Ellenjavallatot képez a perforáció és a posztoperatív vérzés. Ha elmaradt a korai instilláció, akkor az alacsony kockázatú csoportban 6 hetente adott intravesicalis kúra ezt pótolja.
A közepes rizikójú csoportban 6 hetes kúrával kell kiegészíteni a korai kezelést.

1.2.1.2. Intravezikális immunterápia (BCG kezelés) választandó a magas kockázati besorolású betegeknél, mert meg-akadályozza, vagy késlelteti a tumor progresszióját (33, 35) (az evidencia szintje: 1a). A BCG kezelés során gyakoribbak a mellékhatások, mint a kemoterápia során, de kevesebb, mint 5%-ban súlyosak, és minden esetben jól kezelhetőek (36) (az evidencia szintje: 2).
A BCG kezelés abszolút kontraindikált immunsupressált állapotban, jelentős haematuria mellett, közvetlenül TUR , vagy traumatikus katéterezés után, ha az anamnézisben BCG szepszis szerepel illetve, teljes inkontinencia esetén.
Relatív ellenjavallat az UTI, májbetegség, tuberculosis az anamnézisben, rossz általános állapot, előrehaladott életkor.

1.2.2. Intraarterialis kemoterápia.
Nagy gyógyszer-koncentrációt biztosít a tumorban és környezetében. Különböző sémák szerint - katéteren keresztül folyamatos infusióban - alkalmaznak 5-Fluorouracylt, Mitomycint, Adriamycint és Cisplatint. (T3-4 tumorok esetén válogatott betegeken).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.2.3. Szisztémás kemoterápia

Kemoterápiás protokollok a húgyhólyagdaganatok kezelésére

Kemoterápiás protokoll	A gyógyszer mennyiség	Alkalmazás módja (nap)
CISCA/CAP		
Cisplatin	100 mg/m^2	2. (hidrációval)
Cyclophosphamid	650 mg/m^2	1.
Adriamycin	50 mg/m^2	1.
M-VAC		
Metotrexát	30 mg/m^2	1., 15., 22.
Vinblastin	3 mg/m^2	2., 15., 22.
Adriamycin	30 mg/m^2	2.
Cisplatin	70 mg/m^2	2. (hidrációval)
CMV		
Cisplatin	100 mg/m^2	2. (hidrációval)
Metotrexát	30 mg/m^2	1., 8.
Vinblastin	4 mg/m^2	1.
CM		
Cisplatin	70 mg/m^2	1. (hidrációval)
Metotrexát	40 mg/m^2	7., 15.
GC		
Gemcitabin	1000 mg/m^2	1., 8., 15.
Cisplatin	70 mg/m^2	2. (hidrációval)
PCG		
Paclitaxel	200 mg/m^2	1. (3 órás infúzió)
Carboplatin	AUC 5 (Calvert)	1.
Gemcitabin	800 mg/m^2	1., 8.
TCG		
Paclitaxel	80 mg/m^2	1. , 8.
Cisplatin	70 mg/m^2	1. (hidrációval)
Gemcitabin	1000 mg/m^2	1., 8.
TIP		
Paclitaxel	200 mg/m^2	1.
Ifosfamid	1200 mg/m^2	1., 2., 3. (mesnával)
Cisplatinum	70 mg/m^2	1. (hidrációval)

1.2.3.1. Neoadjuvans kemoterápia

Neoadjuvans kezelésre az operábilis, T2, T3, T4a tumoros beteg alkalmas. A neoadjuvans kezelés célja kettős: a beteg túlélésének növelése mikrometasztázisok jelenléte esetén, és a húgyhólyag megtartása. A szisztémás kemoterápiát korán alkalmazzuk, amikor a metastaticus betegség kiterjedése minimális, és a beteg várhatóan jól tolerálja a kezelést, sebészi vagy radioterápiás beavatkozás előtt.

Az eddig elvégzett vizsgálatok egyértelműen nem bizonyították a túlélés növekedését neoadjuvans kezelés után, nagy valószínűséggel a vizsgált alacsony betegszám miatt. Nagy betegszámon (976 beteg) végzett vizsgálatban (CMV protokoll) a betegek 5,5%-ában észleltek túlélés javulást a kemoterápiát is kapott csoportban (p=0,075). A betegek 7,4 éves átlagos követése után a kemoterápiával előkezelt betegek öt éves (44% versus 50%), és 8 éves túlélése (37% versus 43%) valamelyest jobb volt (Evidencia 1b).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

M-VAC kezeléssel végzett kisebb betegszámú (307 beteg) vizsgálatban az átlagos túlélés 43,2 és 44,7 hónap, az öt éves túlélés 42,1 és 57,2 év volt a kemoterápiával kezeltek javára. Az adatok alapján egy javuló túlélési tendencia állapítható meg a neoadjuvans kezelésbe részesült betegek javára (Evidencia 2a).

Neoadjuvans kezelést követően a húgyhólyag megtartása válogatott esetekben lehetséges. A kemoterápiára adott válasz fontos prognosztikai paraméter. Neoadjuvans M-VAC kezelés után a cystectomias anyag patológiai vizsgálatakor 38, CMV kombináció után 33%-ban találtak CR-t (pT0). Csak sebészi beavatkozás után (transurethralis resectio és cystectomia) a CR aránya 12% volt. Radicalis cystectomiára alkalmatlan (kísérő betegségek), vagy azt el nem fogadó betegek esetében próbálkozhatunk ezzel a megoldással. A neoadjuvans kezelés szerepének és helyének pontos megállapítására prospektív randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek.

1.2.3.2. Adjuvans kezelés

A kezelési standard muscularis invasioval járó húgyhólyagdaganat esetén a radicalis cystectomia. A beavatkozás után a betegek több mint felében 2 éven belül áttét alakul ki. A betegek többségében távoli áttétek jelentkeznek, a helyi relapsus aránya a kismedencében kb. 30%. Két kemoterápiás protokoll alkalmazható húgyhólyagdaganatok adjuváns kezelésére: M-VAC és Gemcitabin és Cisplatin kombináció (GC). Kiegészítő kemoterápiát adhatunk pT3-4 és/vagy pN+, M0 betegségben, a recidiva megjelenésének késleltetésére és a túlélés növelésére.

Az eddig közölt kevés számú randomizált vizsgálat nem igazolta az adjuvans kezelés előnyös hatását a betegek túlélésére. Cystectomia után alkalmazott adjuvans kemoterápia után (M-VAC) az átlagos túlélés 4,3, a kontroll csoportban 2,4 év volt (Evidencia 2b). A kemoterápia a betegségmentes túlélést 14 hónappal növelte meg, ami két év után már nem volt kimutatható. Kimutatható rossz prognosztikai faktor a nyirokcsomó érintettség volt. Az EORTC nemzetközi, nagy adjuváns klinikai vizsgálatban, 1344 beteg bevonásával vizsgálja, 4 kemoterápiás ciklus alkalmazását követően az adjuváns kemoterápia valódi helyét. Jelenleg a beteg hisztológiai anyagának, a patológiai prognosztikai faktorok értékelése alapján az adjuváns kezelés indikációja egyedi elbírálás alapján történik.

1.2.3.3. Invazív, metastaticus húgyhólyagdaganatok kombinált cytostaticus kezelése

A kombinált kemoterápia (M-VAC) prospektív vizsgálatban egyértelműen bizonyította hatékonyságát a monoterápiával szemben(Evidencia 1b). Cisplatin bázisú kombinált kemoterápia esetén a betegek 15-20%-a hosszú távú túlélő, az átlagos túlélés 13 hónap. Viscerális metasztázis esetén a hosszú távú túlélés 15%, nyirokcsomó érintettség esetén 30%.

Az M-VAC kezeléssel végzett újabb vizsgálatok 40-57%-os hatékonyságot (RR), 13-19%-os teljes remissziót (CR) igazoltak, 12-13 hónapos átlagos túlélés mellett. A kezelt betegek 15-20%-a hosszú túlélő, kombinált sebészi és kemoterápiás kezeléssel elért CR esetén a betegek öt éves túlélése 40%.

A kezelés eredményességét kedvezőtlenül befolyásoló faktorok: a beteg általános állapota (PS), jelentős testsúlycsökkenés, emelkedett alkalikus foszfatáz érték (AFP), máj-, tüdő- és csontáttétek jelenléte. A beteg túlélését a rossz PS és a visceralis áttétek jelenléte kedvezőtlenül befolyásolja. Az átlagos túlélés 0, egy, vagy két prognosztikai faktor jelenléte esetén 33, 13,4 és 9,3 hónap. A rossz PS a toxicitás gyakoriságát és súlyosságát is növeli. Az emelkedett életkor (> 70 év), a dohányzás további rizikótényező a társuló szív és tüdőbetegséget gyakori előfordulás miatt. Szívbetegség jelenléte esetén Adriamycin helyett Epirubicin adása kísérelhető meg (M-VEC). Beszűkült vesefunkció esetén a Cisplatin a clearence érték alapján számított (Calvert-formula) Carboplatin adásával helyettesítendő. A Carboplatin, Metotrexát, Vinblastin kombináció (CMV) hatásossága 30-40% és 8-10 hónapos túlélést eredményez (Evidencia 2a). Bár jelenleg randomizált vizsgálat nem áll rendelkezésre, valószínű, hogy a Carboplatin kombináció hatékonysága kisebb a Cisplatin kombináció hatékonyságánál.

A rossz általános állapotú betegek („unfit patient") kemoterápiás kezelése nem megoldott, sokszor a tüneti kezelés („best supportiv care") eredményesebb lehet, a cél ilyenkor a beteg életminőségének javítása, annak megőrzése.

A Gemcitabin és Paclitaxel előzetes kemoterápia után is hatékony (Evidencia 2b). Az új és korábbi szerek kombinációi (kettes, hármas, négyes kombinációk, intermittáló alkalmazás) a jelenlegi klinikai kutatás ígéretes területei.

Az áttörést a metasztatikus hólyagrák kezelésében a Gemcitabin, Cisplatin (GC) versus M-VAC kezelést összehasonlító vizsgálat hozta (Evidencia 1b). Igazolódott, hogy első vonalú kezelési elrendezésben a GC kombináció hatékonysága (49%) nem rosszabb, mint az M-VAC hatékonysága (46%), az átlagos túlélés (13,8 versus 14,8 hónap), a progresszióig eltelt idő (7,4 hónap mindkét karon) azonos. A kezelések mellékhatás spektruma eltérő, a betegek az új kezelést jobban tolerálták, és a kórházban töltött napok száma szignifikánsan csökkent. Az M-VAC kezeléshez képest a GC karon kevesebb grade 3-4 leukopeniát (71 versus 82%), lázas agranulocytosist (2 versus 14%), sepsist (1 versus 12%), grade 3-4 mucositist (1 versus 22%) és toxikus halálozást (1 versus 3%) észleltek. Az anaemia és thombopenia a GC karon fordult elő nagyobb százalékban. M-VAC kezelést követő relapsusban Gemcitabin adása jöhet szóba, 6 hónapnál hosszabb betegségmentes idő esetén Cisplatinnal kiegészítve. GC kezelést követő relapsusban az M-VAC kezelés lehet hatékony.

A kezelés eredményeinek további javítására az EORTC a GC kombinációt a Taxol, Gemzar, Cisplatin (TGC) kezeléssel hasonlítja össze. A rossz általános állapotú betegek első vonalú kezelésében Carboplatin, Gemzar és CMV (carboplatin) összehasonlító vizsgálat folyik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

III/2. Sebészeti jellegű ellátás
2.1. Műtét

2.1.1. Transurethralis resectio/TUR/
A diagnosztika utolsó, a terápia első lépcsőfoka. Minden hólyagtumor kezelésében szerepet kap.
Általában LSA elegendő, de az oldalfalon elhelyezkedő daganat esetén az obturátor rángás okozta perforációs veszély kivédésére intubációs narkózis és relaxáció javasolt.
A perforáció gyanúja esetén posztoperatív cystographia végzendő.
Elhúzódó műtét esetén a TUR syndroma lehetséges fellépése indokol különös odafigyelést és jelenthet speciális post-operatív teendőt.

2.1.1.1. Diagnosztikus TUR /biopsia/. Minden tumor esetén elvégzendő. A kórszövettani vizsgálat alapján radikálisnak, terápiás értékűnek bizonyulhat.

2.1.1.2. Terápiás értékű TUR. Differenciált mintavételi technikával végzendő /Bressel-séma/. Radikalitásáról csak a kórszövettani vizsgálat dönthet (37).

2.1.1.3. Palliatív TUR. Tumor okozta hólyagfájdalom, a szájadékok vagy a prostaticus húgycső tumoros elzáródása, a tumorból eredő vérzés esetén.

2.1.1.4. Ismételt rezekció (Re-TUR) Az első rezekció után gyakran figyeltek meg reziduális daganatot (38) (az evidencia szintje:1), ezért javasolják pT1 daganatnál, illetve magas grádusú tumornál. Természetesen akkor is indokolt, ha az első rezekció nem volt komplett, vagy nem tartalmazott izomszövetet. TaT1G3 tumornál 10% a kockázata az understagingnak, azaz, hogy valójában izominvazív a daganat (39, 40), ezért teljesen eltérő kezelést igényel. Kimutatták, hogy a szekunder TUR csökkenti a kiújulást és javítja a prognózist (41)(2a evidencia). Nincs konszenzus a re-TUR ideális időpontjáról, de az első TUR után 1-6 héttel észszerű azt elvégezni.
Alternatív vélemény: A megfelelően elvégzett rezekciót követő, korrekt Bressel-séma szerinti mintavétel negatív eredménye elegendő bizonyítékot szolgáltat a teljes daganateltávolításra, ezért kiváltja az utórezekciót (42).

2.1.2. „Hideg" biopsia
Cystoscopba, vagy resectoscopba vezetett merev szárú fogóval történő szövetmintavétel. Multiplex hideg térképbiopsia során a hólyag predilekciós helyeiről veszünk szövetmintát, hogy az épnek látszó urothelium valós állapotát tisztázzuk (dysplasia, in situ carcinoma felfedezése). Célszerű a Rübben-féle 9 pontos sémát alkalmazni.
Papilláris tumor esetén, ha más elváltozás nem látható és a citológia negatív, akkor a rutin random biopszia nem javasolt, mert CIS detektálásának az esélye extrém alacsony és az adjuváns intravezikális terápiát nem befolyásolja (38) (Az evidencia foka 2a).
Kötelezően végzendő: magas kockázatú felületes daganatnál, parciális cystectomia előtt, és pozitív vizelet-cytológia mellett egyidejűleg észlelt negatív hólyagtükri kép vagy látható, law stage-law grade tumor esetén.

2.1.3. Hólyagfal resectio, parciális cystectomia
Jelentősége a TUR elterjedése következtében erősen visszaszorult. Jobbára csak szükséghelyzetben végezzük.

2.1.4. Cystectomia

2.1.4.1. Radikális cystectomia
Férfiaknál a húgyhólyag, a vesicula seminalisok és a prostata együttes eltávolítását jelenti, egyes esetekben urethrectomiával kiegészítve. A környező kismedencei zsírszövet is eltávolításra kerül.
Nőknél a húgyhólyagot, a húgycsövet, a mellső hüvelyfal egy részét távolítjuk el, s a műtétet hysterectomiával, az adnexumok kiírtásával egészítjük ki. Cystectomia után a hólyagpótlás valamelyik módja alkalmazandó.
Indikációja elsősorban az izominvazív húgyhólyag daganat T2-T4a, N0-Nx,M0. Egyéb indikáció a magas rizikójú felületes tumorok (recidíváló T1G3 és BCG rezisztens CIS), illetve a transzuretrálisan nem uralható extenzív papilláris tumor. A nagy megterhelést jelentő műtétek közé tartozik, ezért a beavatkozás előtt a társbetegségek pontos tisztázása elengedhetetlen.
Ellenjavallat a jelentős társbetegség illetve, ha a tájékozott beteg nem vállalja a műtéttel járó rizikót.
Műtéti előkészítés során a perioperatív antibiotikus és trombózisprofilaxis illetve a vizelet deviációra is gondolva bélelőkészítés szükséges.
Intubációs narkózisban jó relaxáció lényeges.
Posztoperatív szakban intenzív észlelés szükséges az életfunkciók és az elektrolitháztartás monitorizálásával. Hosszan fenntartandó az újhólyagban lévő drainage, aminek rendszeres, gyakori átöblítése a nyákképződés miatt igen lényeges.
Az operatív morbiditás 30% körüli (43) az operatív mortalitást a legújabb és legnagyobb összefoglaló tanulmányok 1, 2-3, 9% között adják meg (44, 45).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.4.2. Salvage cystectomia indokolt a nem-sebészi kezelésre (radio-chemotherapia) nem reagáló, vagy a hólyagkímélő kezelés utáni relapszust mutató esetekben, ha a radikális cystektómiánál leírt feltételek teljesülnek.

2.1.4.3. Palliatív cystectomia. Előrehaladott tumoroknál palliatív céllal is végezhető cystectomia a tumor okozta helyi szövődmények /vérzés, fájdalom, a szomszédos szervek infiltrációja stb./ megakadályozására.

2.1.5. Kismedencei lymphadenectomia
A cystectomiával együtt végzett beavatkozás terápiás értéke vitatott. Egyes vélemények szerint pozitív nyirokcsomók esetén /gyorsfagyasztott vizsgálat/ a radikális cystectomia elvégzése is megkérdőjelezhető /a 3 éves túlélés 10% alatt van/, mások az „alapos" lymphadenectomiával egybekötött radikális cystectomia után igen jó túlélési eredményekről tudósítanak (46, 47). A viták ellenére a szakemberek többsége elvégzi cystectomia során a korlátozott (fossa obturatoria) lymphadenectomiát (48). A nyirokcsomók tumoros érintettségét preaoperatíve igazolhatja a CT vagy MRI vezérléssel végzett vékonytű biopsia.

2.1.6. Urethrectomia
Ha a húgycsőben tumor van, ha a multiplex térképbiopsia a prostaticus húgycsőben dysplasiát, in situ carcinomát mutat ki, ill. ha cystectomia során a resectio distalis vonala nem tumormentes, az urethrectomia férfiban is elvégzendő.

2.1.7. Laserkezelés

2.1.7.1. Neodymium-YAG laser. Számos helyen alkalmazzák a húgyhólyagtumorok elroncsolására önálló formában (biológiai identifikálás után) vagy TUR kiegészítéseként. Terápiás céllal felületes tumorok kezelésére alkalmas.

2.1.7.2. Photodinamiás terápia (PTD). Intravesicalis laserfény és fotoszenzibilizáció vegyület (leginkább HpD: hematoporfirin-derivátum) parenteralis alkalmazása reménykeltő próbálkozás.

2.2. Vizelet elvezetés
Módszereiről a beteget részletesen tájékoztatni kell. A döntést közösen kell meghozni az egyéni szempontok, illetve az előnyök, hátrányok gondos mérlegelése után.

2.2.1. Inkontinens vizelet elvezetés

2.2.1.1. Nephrostomia - elkerülendő szükségmegoldás (a legkisebb megterhelést jelenti).

2.2.1.2. Uretero-cutaneostomia - szinte mindig beszűkül, ezért nem javasolható, egyszerű.

2.2.1.3. Ileum conduit, azaz uretero-ileo-cutaneostomia elfogadható életminőséget ad, közepes megterheléssel jár.

2.2.2. Kontinens vizelet elvezetés

2.2.2.1. Uretero-sigmoidostomia - egyszerű eljárás, de gyakori súlyos késői szövődményei miatt nem javasolható (ascendáló pyelonephritis, sav-bázis háztartás zavara, éjszakai inkontinencia). Ezen szövődmények aránya csökkenthető a bél egy részének detubularizációjával(49).

2.2.2.2. Kontinens vizelettároló tasakok (pouch-ok), amelyek detubularizált vastag-, vagy vékonybélből készülnek és a hasfalra kivezetett kontinens stomán át önkatheterezéssel üríthetők. (50). Korai és késői komplikációk12% és 37%-ban fordulnak elő (51). Az utóbbiakhoz tartozik az ureter anasztomózis szűkülete, katheterezési nehézség, kőképződés, ritkán inkontinencia. A metabolikus komplikációk gyakoriak, de minimalizálhatóak a helyes műtéti technikával, illetve jól kezelhetőek (52).

2.2.2.3. Orthotop hólyagoknál a rezervoárt a húgycsőcsonkkal anasztomizálják. Előfeltétele, hogy a húgycső záróizom ép maradjon, a beteg jó általános állapotú legyen és a vesefunkcióban zavar ne mutatkozzon (53). Az éjszakai inkontinencia (28%) gyakoribb, mint a nappali (54). Súlyos, vagy enyhébb anyagcserezavarokról ezen műtéttípusnál is beszámolnak (55).

III/3. Sugárkezelés
3.1. Általános szempontok
A sugárkezelésnek jelentős szerepe van a húgyhólyagtumorok ellátásában:
- inoperábilis daganat palliatív sugárkezelése,
- operábilis daganatnál, ha a beteg a műtétet visszautasítja, vagy a műtét kontraindikált,
- szimultán radiokemoterápia a cystectomia helyettesítésére szervmegtartó kezelés során (2b evidencia).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A sugárkezelést nagyenergiájú fotonnal (általában 18 MV) végezzük. A tervezés CT-re alapozott. Lehetőleg 3D konformális technikát használunk. Céltérfogat a hólyag és a medencei nyirokcsomók. Az összdózis 50-65 Gy (a húgyhólyag+medencére 45-50 Gy, majd a hólyagra további, összesen 60 Gy 1,8-2 Gy/nap).
A besugárzást üres hólyaggal célszerű végezni az így adódó kisebb céltérfogat miatt.

3.2. Szimultán radiokemoterápia indikációi
- Izomzatot beszűrő T2-4 daganat
- Nagy kockázatú T1: T1G3, reziduális tumor TUR után, nem reszekálható tumor, multifokális tumor, kiterjedt in situ carcinoma
- Feltételek: nincs távoli áttét, nem volt előzetes pelvicus besugárzás

A szimultán radiokemoterápiás kezelést prospektív klinikai vizsgálatok eredményei támogatják (2b evidencia).

3.2.1. Radiokemoterápia sémája
- Transurethralis reszekció (TUR) a radikalitás osztályozásával: R0, teljes radikalitás; R1, mikroszkópos reziduum; R2, makroszkópos reziduális tumor; Rx, pontos információ nem nyerhető
- Konformális sugárterápia: 45-50 Gy pelvicus besugárzás (T2-T4a státusznál a medencei nyirokcsomókat minden esetben kezeljük, koraibb elváltozásoknál a képalkotó vizsgálatok eredménye szerint).
- Kemoterápia: általában a besugárzás előtt 5 napon át és a besugárzás első és ötödik hetében (cisplatin 25 mg/m^2, vagy carboplatin 65 mg/m^2). A további protokollokat a kemoterápia részletezi.
- Kontroll TUR negatív: besugárzás komplettálása, További +10-15Gy a hólyagra, általában 2 cm-es biztonsági zónával. Betegkövetés
- Kontroll TUR pozitív: cystectomia
- Követés során recidíva: „salvage" cystectomia.

3.2.2. Egyéb besugárzási technikák

- Egyedüli besugárzás esetén a hyperfrakcionált sugárkezelés (naponta több, kisebb frakcióban adott kezelés) javítja a lokális kontrollt és a túlélést. 2a evidencia

- Palliatív teleterápia: vérzés-, fájdalomcsillapítás, a daganat megkisebbítése. Dózis 10 x 3 Gy, egyszerű mezőelrendezés (ap - pa mezők) (2b evidencia). A heti három ülésben adott rövid palliatív sugárterápiás kurzus terápiás effektusa is hasonlóan jó (2b evidencia).

- Intraoperatív elektronterápia: 20-30 Gy egy ülésben. 4 evidencia
- Brachyterápia: intracavitalis Ir-192, interstitialis Ir-192, implantálás Au-198 „seed"-del, Yt-90, P-32 installáció (3b evidencia).

IV. Rehabilitáció

A cystecomiát követő vizelet deviáció kisebb, vagy nagyobb mértékben rontja a beteg életminőségét és annak módja határozza meg a rehabilitációt. Így szükséges lehet a stoma gondozás, az önkatéterezés technikájának oktatása, az inkontinens állapot segédeszközzel való könnyítése. Az erektilis funkció rehabilitációját arra alkalmas betegeken célszerű a közvetlen posztoperatív időszakban elkezdeni gyógyszeres (PDE-5 inhibitor) kezeléssel.

V. Gondozás

A gondozás célja a recidíva és a progresszió megfelelően korán való felismerése, így lehetővé téve az időben elvégzett beavatkozást.

1. Primér és szekunder prevenció feladatai

A dohányzás visszaszorítása és a munkavédelmi szabályok szigorú betartása szükséges a morbiditási adatok javításához.
A lakosság széleskörű egészségügyi felvilágosítása szükséges ahhoz, hogy a betegek a korai tünetekkel (fájdalmatlan vérvizelés) orvoshoz forduljanak. Ehhez igénybe kell venni minden lehetséges fórumot. Emellett az orvosképzésben, szakorvosképzésben és a továbbképzés során kiemelt témaként kell kezelni a haematuria konzekvens kivizsgálását.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Prognózis
2.1. Nem invazív húgyhólyagdaganat esetén a progresszióra és a recidívára való esély kiszámítható a tumorok száma, nagysága az első recidíva jelentkezése, a stage, a grade és a CIS jelenléte alapján egy kalkulátor segítségével pontosan megadhatö: www.eortc.be/tools/bladdercalculator/.
2.2. Izominvazív daganat túlélése radikális cystectomiát követően tumorstádiumtól és a nyirokcsomó érintettségtől függ (56). A pT2 stádiumban az 5 éves túlélési ráta 63%, pT3-ban 31%, pT4 stádiumban 21% (57). Ha az eltávolított nyirokcsomók kevesebb, mint 20%-a tartalmaz daganatot, akkor 43%-os recidívamentes 10 éves túlélés várható, míg ennél nagyobb érintettség esetén ez csupán 17%(58).

3. Ellenőrzés, betegkövetés

3.1. Felületes tumoroknál
3.1.1. Alacsony rizikójú felületes tumoroknál negatív első (3. havi) cystoscopia után 9 hónappal szükséges csak az újabb tükrözés, ha a 3 havonta végzett vizelet-cytológia negatív (59), majd évente szükséges a cisztoszkópia az 5. évig.
3.1.2. Közepes rizikó az első évben 3 hónapos, a második évben 6 hónapos cystoscopos kontroll ajánlott, vizelet cytológiával. A további teendőket a két éves történés határozza meg, ha recidíva nincs, akkor évenkénti ellenőrzés az 5. évig.
3.1.3. Magas rizikójú betegeken 2 évig szükséges a 3 havonta elvégzett cisztoszkópiát és a vizelet cytológiát, a 3. évben 4 havonta, majd az 5. évig 6 havonta, azt követően pedig évente. Évenkénti iv. urographia is javasolt.

3.2. Izominvazív tumoroknál
3.2.1. Cystectomiát követöen 3 hónappal
- fizikális vizsgálat
- laboratóriumi vizsgálatok (vizelet általános és üledék, serum creatinin,vérgáz)
- képalkotó eljárások (mellkas RTG, ultrahang)

Negatív esetben 4 havonta indokolt a vizsgálatok ismétlése.
pN+ stádiumban CT és csont scintigraphia is szükséges. CIS esetén a felső húgyutak ábrázolása (iv. urographia, CT urographia, vese UH retrograd pyelographiával, vagy MRI urogram), illetve a húgycsőcsonk öblítés citológiai vizsgálata is javasolt.

3.2.2. Radioterápiát követően 3 hónappal
- fizikális vizsgálat
- laboratóriumi vizsgálatok (vizelet általános és üledék, serum creatinin,vérgáz)
- képalkotó eljárások (mellkas RTG, ultrahang)
- kismedencei CT
- cystoscopia vizelet citológiával.

Mellkas-röntgen/CT vizsgálat Ta-s tumoroknál metastasist kutatni értelmetlen. T1-es tumoroknál évente elvégezhető, Invazív tumoroknál a 2.2.1. pontban leírtaknak megfelelően.
Superficialis tumoroknál csak gyanú esetén, invazív tumoroknál a 2.2.1. kontroll időpontokban hasi, **kismedencei UH**, recidíva gyanúja esetén **CT** vagy **MRI**, csontmetastasis gyanúja esetén **csontizotóp scan.**

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. Am J Surg Pathol 2000;24:980-987.
2. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol 2003;169:955-960.
3. Kolozsy Z. et al.: A felületes hólyagtumorok histopathológiai jellemzői és klinikai viselkedése. Orv. Hetil. 1990;131:283.
4. Kolozsy Z.: A felületes és invazív hólyagtumorok kapcsolatáról, az invazív tumorok eredetéről. Orv. Hetil. 1991;132:741.
5. Sobin DH and Witteking Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.
6. Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Naslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. Br J Urol 1998; 81: 686-691.
7. Zeegers MP, Tan FE,Dorant E et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer 2000;89:630-639.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

8. International Agency for Research on Cancer (IARC) Tobacco smoke and involuntary smoking. in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Vol. 83, World Health Organization, Lyon, 2004.
9. Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer. Urol Clin North Am 1984;11:557.
10. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B et al. Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: A case-control study. Int J Cancer 1995;53:1.
11. Kunter AF, Hartge P, Hoover RN et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol 1984;119:510.
12. Tricker AR, Mostafa MH, Spiegelhalder B et al. Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in schistosomiasis and bilharzial bladder cancer patients. Carcinogenesis 1989;10:547.
13. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L et al. Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 1980;16:142.
14. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F et al. Diagnostic accuracy of urinary cytology and desoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during follow-up for bladder tumors. J Urol 1997;157:1660-1664.
15. Glas AS, Roos D, Deutekom M et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol 2003;169:1975-1982.
16. Planz B, JochimsE, Deix T et al. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol 2005;31:301-308.
17. Wiener HG, Vooijs GP, Hof-Grootenboer BV. Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. Acta Cytol 1993;37:163-169.
18. Koshikava Koshikawa T, Leyh H, Schenck U. Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. Diagn Cytopathol 1989;5:117.
19. Goessl C,Knispel HH,Millar K et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis ofbladder cancer? J Urol 1997;157:480-481.
20. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. J Urol 2002;168:978-980.
21. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary.J Urol 1998;160:45-48.
22. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F et al. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder.Eur Urol 1999;36:221-224.
23. Jilchinski P, Guillou L, Karlsen SJ et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer- a multicenter study. J Urol 2003;170:226-229.
24. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulic acid: a new results of 1012 fluorescenic endoscopies. Urology 2001;57:690-694.
25. Davey P, Merrick MV, Duncan W et al. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. Clin Radiol 1985;36:77-79.
26. Kisbenedek L, Romics I, Pajor L et al. A húgyhólyagrák kezelése Módszertani levél. Magy Urol 2004;1:50-59.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™Bladder CancerV.1.2007 **www.nccn.org**
28. Housset M, Maulard C, Chretien Y et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. J Clin Oncol 1993;11:2150-2157.
29. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates - the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. Semin Radiat Oncol 2005;15:36-41.
30. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002;20:30613071.
31. Solsona E, Iborra I, Ricos JV et al. Effectivness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term followup. J Urol 1999;161:1120-1123.
32. Hinotsu S, Akaza H, Ohasi Y et al. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. Cancer 1999;86:1818-1826.
33. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH et al. A combined analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic traetment of Ta, T1 bladder cancer. European Organisation for Research and Traetment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on superficial Bladder Cancer. J. Urol 1996;156:1934-1941.
34. Sylvester R, Oosterlinck W, van den Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta, T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004;171:2186-2190.
35. Bohle A, Bock PR.Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 2004;63:682-687.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

36. Lamm DL, Blumstein BA, Crismann JD et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124-1129.
37. Kolozsy Z.: Histopathological „Self Control" in transurethral resection of bladder tumours. Br. J. Urol. 1991;67:162.
38. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M et al. Significance of bladder biosies in Ta,T1 bladder tumors: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol 1999;35:267-271.
39. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours.Eur Urol 2003;43:241-245.
40. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU et al. A second -look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol 2004;45:539-546.
41. Brauers A, Buettner R, Jakse G, Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001;165:808-810.
42. Kolozsy Z, Mohácsi L, Dauda Gy. A „biztonsági" TUR szerepéről a hólyagtumoros betegek kezelésében. Orv Hetil 1985;126:2593.
43. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. J Urol 1992;148:1401-1405.
44. EORTC-GU Group.Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladdercancer: a randomised controlled trial. Lancet 1999;354:533-540.
45. Hellsten S, Rintala E, Wahlqvist R et al. Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. Eur Urol 1998;33(Suppl 4):35-38.
46. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol 1998;160:2015-2020.
47. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance for staging and prognosis. BJU Int. 2000;85:817-823.
48. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. J Urol 1993;149:758-765.
49. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). World J Urol 1996;14:68-72.
50. Benson MC, Olsson CA.Continent urinary diversion. Urol Clin North Am 1999;26:125-147.
51. Lampel A, Fisch M, Stein R et al. Continent diversion with the Mainz pouch. World J Urol 1996;14:85-91.
52. Mills RD, Studer UD. Metabolic consequences of continent urinary diversion. J Urol 1999;161:1057-1066.
53. Pajor L. A helyes vizeletelterelés kiválasztásának szempontjai. Magy Urol 1999;2:118-127.
54. Steers WD. Voiding dysfunction in the orthotopic neobladder. World J Urol 2000;18:330.
55. Répássy D, Bécsi A, Tamás Gy et al. Orthotopikus ileumhólyag okozta anyagcserezavarok. Magy Urol 1999;4:362-370.
56. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. Urology 1999;161:1494-1497.
57. Pagano F, Bassi P, Galetti TP et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991;145:45-50.
58. Stein JP, Cai J, Grosen S, et al. Risk factor for patients with lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: Concept of lymph node density. J Urol 2003;170:35-41.
59. Oge O, Erdem E, Atsu N et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor.Eur Urol 2003;37:271-274.
60. European Association of Urology, Guidlines on Ta-T1 (Non-Muscle Invasive) Bladder Cancer,2006
61. European Association of Urology, Guidlines on Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer,2006

A kórszövettani fejezethez felhasznált irodalom:

- Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry 2nd ed. Churchill Livingstone, Elsevier, UK, 2006.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 1998;22:1435-1448.
- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA és mtsai: Histological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of tumours, 2nd ed. Springer, Berlin: World Health Organization; 1999.
- Murphy WM, Grignon DJ and Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of Tumor Pathology 4th Series, Fascicle 1. American Registry of Pathology, Washington DC, USA, 2004.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A szisztémás kemoterápia fejezethez felhasznált irodalom:
Neoadjuváns kezelés:

- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, és mts-i: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl. J Med 2003;349859-866.
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E és mts.i: Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur. Urol 2004;45:297-303.
- Winquist E, Kirchner TS, Segal R és mts.-i: Neoadjuvant chemotherapy for transicional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2004;171:561-569.

Adjuváns kezelés:

- Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF: The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. Lancet Oncol 2002;3:738-747.
- Scher HI. Chemotherapy for invasive bladder cancer:neoadjuvant versus adjuvant. Semin. Oncol 1990;17:555-565.

Lokálisan kiterjedt és metasztatikus kemoterápia:

- Von der Maase, Hansen SW, Roberts JT, és mts-i: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of the large randomized, multiinstitutional, multicenter, phase III study. J Clin. Oncol. 2000;17:3068-3077.
- Von der Maase, Sengelow L, Roberts JT, és mts-i: Long-term survival results of a randomized tial comparing gemcitabine and cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with bladder cancer: J Clin. Oncol. 2005;23:4602-4608.
- Garcia JA, Dreicer R: Systemic Chemotherapy for Advanced Bladder Cancer: Update and Controversies. J Clin. Oncol. 2006;35:5545-5551.

A sugárterápiás fejezethez felhasznált irodalom:

- Widmark A., Flodgren P., Damber J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol 2003;42:567-81.
- Practice guidelines in oncology. Bladder cancer. www.nccn.org

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.pathologyoutlines.com
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői állás-pontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

Ia Az eredmények olyan jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatokból, vagy azok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy méta-analíziséből származnak, melyekben kicsi az esély a szisztematikus hibára (bias).

Ib Az eredmények/következtetések jól kivitelezett szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy metaanalízisből származnak, melyekben minimális az esélye a szisztematikus hibának

Ic Az eredmények metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy randomizált vizsgálatból származnak, melyekben nagy valószínűséggel szisztematikus hiba fordulhat elő.

IIa Az eredmények jó minőségű kohorsz és eset-kontroll vizsgálatokból, vagy azok rendszerezett irodalmi áttekintéséből származnak, melyekben kicsi az esélye a szisztematikus hibának, és a klinikai hatás valószínűsége nagy.

IIb Az eredmények legalább egy jól tervezett és kivitelezett eset-kontroll, vagy kohorsz vizsgálatból származnak, melyekben minimális az esélye a szisztematikus hibának, és a klinikai hatás valószínűsége közepes.

IIc Az eredmények olyan kohorsz és eset-kontroll vizsgálatból származnak, ahol a szisztematikus hiba előfordulásának nagy az esélye, és a klinikai hatás valószínűsége gyenge.

III. Az eredmények jól tervezett, nem kísérleti tanulmányból származnak, mint pl. esettanulmányok, esetsorozatok, összehasonlító vizsgálatok stb.

IV. Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségének a személyes véleményén alapulnak.

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjlentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

KÖZLÖNY

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a hüvely daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A hüvelyrák ellátási folyamatának leírása

1. Általános elvek

Az ellátásra vonatkozó ajánlások elkészítéséhez kiterjedt, kontrollált, randomizált, kettős vak vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, csak jól tervezett, nem experimentális feltételek között végzett vizsgálatok. Ezeknek megfelelően az irányelvekben leírtak evidencia szintje IIb-III. Az ajánlás szakmai konszenzus eredménye, amely a kidolgozásban részt vevő szakterületek egyetértésén alapszik, magába foglalva az irodalmi ajánlásokat és a részt vevők klinikai tapasztalatait is.

A hüvelyrák világszerte a legritkábban előforduló genitális tumor. Az összes magyarországi női daganat 0,25%-a és a genitális tumorok kb. 2%-a.

A hüvely rosszindulatú daganatos megbetegedéseit alapvetően két csoportra oszthatjuk, úgy, mint elsődleges hüvelytumorok, és más, elsősorban a környező szervek malignus daganatainak ráterjedései, illetve áttétei. A hüvelyben észlelt daganatok többsége ilyen másodlagos tumor, amely eredhet a méhnyak, méhtest, vulva, petefészek, tuba, vastagbél, hólyag, stb. daganataiból. A valódi primer hüvelyrák igen ritka. Meg kell jegyezni, hogy a későn fölfedezett fölső harmadi carcinomák esetében gyakran nem könnyű megkülönböztetni a hüvelyi eredetet a méhnyak-kiindulástól, ezért előfordulhat, hogy a vagina carcinoma a collum statisztikáját gazdagítja. Ennek nincs klinikai, ill. terápiás következménye.

Az irányelv az elsődleges hüvelyrákra vonatkozik. A legritkább női genitalis daganat, Magyarországon évente kevesebb, mint 100 eset fordul elő. 100 000 nőre vetítve 1,7-2,0. Az összes nőkben előforduló rosszindulatú daganat 0,25%-a és a női genitalis tumorok kb. 2%-a. A laphámrákok, így az esetek túlnyomó többsége idős korban fordul elő.

A kezelés feltétele a betegek megfelelő általános és belgyógyászati állapota, együttműködése, ill. beleegyezése a kezelésbe.

Tekintettel a hüvelyrák ritka előfordulására, speciális helyzetére a kezelést, és a beteg követését célszerű onkológiai centrumban végezni (1, 7).

1.1. Kiindulási hely

A kezelési terv felállításánál alapvető jelentősége van a daganat kiindulási helyének és kiterjedésének. Az elsődleges laphámrák leggyakrabban a felső harmad hátsó falán helyezkedik el.

A kiindulási hely a hüvely, de a daganat felfelé nem érheti el a portiot, lefelé pedig a szeméremtestet. Előző esetben méhnyak-, utóbbiban pedig szeméremtestráknak kell a folyamatot tartani.

1.2. Szövettani típus

1.2.1. Vaginalis intraepithelialis neoplasia (VAIN, dysplasia és in situ carcinoma)

Ebben a lokalizációban sokkal ritkább, mint a cervixben vagy a vulván. Leggyakrabban in situ vagy invazív cervixrák mellett, illetve ezeket követően alakul ki. Létrejöttében a cervixhez hasonlóan jelentősége van a HPV-infekciónak, emellett meg kell említeni előzetes cervixrák miatt végzett sugárkezelést is, mint kockázati tényezőt. A Bethesda-rendszer a cervix intraepithelialis neoplasiához hasonlóan a SIL elnevezést javasolja a VAIN helyett.

Fokozatai a sejtatípia és a folyamat kiterjedése alapján (4)

VAIN 1.	Enyhe dysplasia	(LSIL=low grade SIL, SIL I.)
VAIN 2.	Közepes fokú, vagy mérsékelt dysplasia	(HSIL=high grade SIL, SIL II.)
VAIN 3.	Súlyos dysplasia és in situ carcinoma	(HSIL=high grade SIL, SIL II.)

1.2.2. Malignus epithelialis tumorok

Laphámrák

A vagina elsődleges malignus neoplasmáinak kb. 90%-át; de az összes nőgyógyászati tumornak mindössze 1%-át adja. Ha érinti a portiót is, vagy ha a cervix carcinoma diagnózis után 5 éven belül jelentkezik, cervixráknak, illetve cervixrák-recidívának tekintendő. 60-70 éves kor között a leggyakoribb, a felső harmadban a hüvely hátsó falán. Prognózisát elsősorban az invasio mértéke szabja meg, a szövettani grade nem befolyásolja, ezért a felszínesen és mélyen infiltráló tumor elkülönítésének van jelentősége. Felszínesen infiltrálónak tekinthető a tumor, ha az invasio mélysége 3 mm-en belül van és nincs érbetörés. Ekkor nem valószínű a regionalis nyirokcsomó érintettsége.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Laphámrák histlógiai altípusai:

El nem szarusodó laphámrák. A leggyakrabban előforduló altipus..

Verrucosus carcinoma. Ritka. Jól differenciált exophyticus, szemcsés felszínű tumor. Elkülönítése a condyloma acuminatumtól és a pseudoepitheliomatosus hámhyperplasiától nehéz. Az alapon lévő infiltrativ növekedés döntő a diagnózis szempontjából, ezért felszínes biopsiából nem diagnosztizálható. Prognózis jó, lokális recidívára hajlamos, áttétet nem ad.

Condylomatosus carcinoma. Vulva hasonló tumorával megegyező.

Adenocarcinoma. A vaginában *főként* a *világos sejtes adenocarcinoma* fordul elő, amelynek etiológiájában az intrauterin életben elszenvedett *dietil-stilbösztrol-expositiónak* van szerepe. A fiatalkor betegsége (átlag életkor 19 év). A nem diethyl-stilboestrollal kapcsolatos ritkább esetek valószínűleg *mesonephricus eredetűek,* adenosis vagy endometriosis talaján alakulnak ki.

A világos sejtes adenocarcinoma szöveti szerkezete lehet tubulopapillaris, cysticus, vagy solid, magképe jellegzetes, „bakancsszeg”-szerű.

Prognózis elsősorban a stádiumtól függ. Lymphogen és haematogen metastasis egyaránt előfordul.

1.2.3. Malignus mesenchymalis tumorok.

Ritkák (a hüvely összes malignus tumorainak kb. 1%-a). Agresszív viselkedésűek, általában lethalis kimenetelűek.

Sarcoma botryoides (embrionális rhabdomyosarcoma). Leggyakoribb primaer malignus mesenchymalis vagina tumor. 1-2 éves korban fordul elő az esetek kb. 2/3-a. A makroszkópos szőlőfürtszerű megjelenés jellegzetes. Agresszív növekedésű, gyorsan progrediáló tumor, prognózisa rossz.

Leiomyosarcoma. Ritka, de gyakoriságát tekintve a 2. helyet foglalja el az egyébként is ritka vagina sarcomák között. Általában a 40-es korosztályt érinti. Malignitás kritériuma: 3 cm-nél nagyobb átmérő, 10 nagy nagyítású látótérben legalább 5 mitosis, közepes vagy kifejezett citológiai atípia, infiltratív növekedés. Az 5 éves túlélés kb. 35%.

Egyéb sarcomák. Rendkívül ritkák (irodalomban 1-1 közölt eset).

Malignus kevert tumor. A hüvelyben nagyon ritka. Malignus hám- és mesenchymalis komponenst egyaránt tartalmaz.

Melanoma malignum. A vaginában elszórtan jelenlévő melanocytákból indul ki. A vagina malignus tumorainak kevesebb, mint 5%-a, az összes melanomának pedig kevesebb, mint 1%-a. A nyálkahártya-melanomák rossz prognózisúak, az invasio mélysége fontos a kimenetel szempontjából.

A szintek a Chung nyomán a következők: (Clark-féle beosztás csak a bőrre vonatkozik.)

I. szint: intraepithelialis melanoma
II. szint: invasio mélysége 1 mm-en belül
III. szint: invasio mélysége 1-2 mm
IV. szint: invasio mélysége több, mint 2 mm

1.2.4. Csírasejt-tumorok. Endodermalis sinus tumor (yolk sac tumor). Extrém ritkán előfordul csecsemők és kislányok vaginájában. Prognózisa rossz. Úgy a szérumban, mint a tumorban kimutatható az alfa-fötoprotein, ami differenciál-diagnosztikailag fontos a világos sejtes adenocarcinomától való elkülönítésben.

1.2.5. Másodlagos tumorok. Cervix, endometrium, colon és rectum, ovarium, húgyutak carcinomáiból.

1.3. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők

1.3.1. A daganat makroszkópos kiterjedése a helyi és távoli áttétek léte és mérete

A daganat kiterjedtségét a klinikai stádiumbeosztás írja le. Mint valamenynyi nőgyógyászati daganatnál, kétféle csoportbeosztás ismert: az ún. TNM- és FIGO-beosztás. A két beosztás gyakorlatilag megegyezik egymással. A nőgyógyászati onkológiai gyakorlatban a FIGO beosztás az elterjedtebb.

TNM	FIGO	
T primer tumor		
Tis	**0**	Carcinoma in situ
T1	**I**	A hüvelyfalra korlátozódik
T2	**II**	A daganat beszűri a hüvely körüli szöveteket, de nem éri el a medencefalat
T3	**III**	A daganat ráterjed a medence falára
T4	**IVa**	Hólyag/végbél nyálkahártyája is daganatos
M1	**IVb**	Túlterjed a medencén, távoli áttétek

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

N regionalis nyirokcsomó

N0		Nincs nyirokcsomóáttét.
N1	**IVa**	Egyoldali lágyéki nyirokcsomóáttét
N2	**IVa**	Kétoldali lágyéki nyirokcsomóáttét (a hüvely alsó harmadából kiinduló daganatnál)

M távoli metastasis

M0		Klinikailag nem mutatható ki
M1	**IVb**	Kimutatott távoli áttét

1.3.2. A daganatos terjedés irányai

A leggyakoribb terjedés a direkt úton és a nyirokereken, ritkábban a véráramon át történik. A hüvelyrák speciális helyzete miatt a jellemző terjedési út jelentősen eltér a primer daganat kiindulási helye szerint. Az alsó harmadból kiinduló daganat terjedése a vulvarákhoz hasonlít: először az inguinalis-femoralis nyirokcsomókba ad áttétet. A középső harmadból hólyag körüli, glutealis, a felső harmadból pedig az iliacalis, analis-rectalis, aorta melletti nyirokcsomók felé lehetséges a nyirok-áttétek keletkezése.

1.3.3. Szövettani malignitási fok

(l. 1.2.2. pontot).

II. Diagnosztikai teendők

2.1. Diagnosztikus teendők a kivizsgálás során

2.1.1. Anamnézis

Szülészeti-nőgyógyászati kórelőzmény: első és utolsó menses, szülés szám, vetélések száma, hormonális kezelés, rákszűrés, előzetes műtétek

A fentieken kívül az alábbiak (kockázati tényezők) rögzítése kívánatos:

- Családi és egyéni daganatos megbetegedések
- Hormonkezelés
- Dietil-stilbösztrol-hatás az embrionális korban
- Nemi betegségek. HPV-infekció
- Előzetes sugárkezelés (Brachyterápia)
- Folyás, vérzés

Fizikális vizsgálat, kolposzkóp, citológia. A szokványos nőgyógyászati vizsgálaton kívül kötelező a végbél-hüvelyi vizsgálat a parametriumok megítéléséhez. Javasolt az ágyéki és a kulcscsont feletti nyirokterületek és a has áttapintása is.

Képalkotó eljárások. Kismedencei CT/MRI szükséges a tumor terjedésének vizsgálatára, főleg, ha a hasi nyirokcsomólánc érintettségének gyanúja áll fenn. Előrehaladott tumornál az MR vizsgálatnak előnye van a CT-vel szemben a daganat terjedésének meghatározásában**.** Az inguino-femoralis nyirok régió vizsgálatára UH javasolt. A PET CT-nek különösebb szerepe nincsen.

Csontszcintigráfia a csontáttétek vizsgálatára.

Csontröntgen-felvételek a csontáttétek kimutatására.

Endoscopos vizsgálatok. Hólyag és/vagy végbélre terjedés gyanújakor cisztoszkópia, ill. rektoszkópia végzése elengedhetetlen.

Szövettani vizsgálat

Műtét előtti szövettani vizsgálat. Bárminemű onkoterápia előtt kötelező a daganat szövettani igazolása.

A műtéti preparatum részletes szövettani feldolgozása biztosítja a kórjóslati tényezők meghatározását.

A vizsgálat térjen ki

- a szövettani típusra (lásd 1.2.),
- a szöveti érettség fokára (grading,G),
- az ér-, és nyirokér-érintettségre
- a preparátum széli részeinek daganatmentességére.

2.2. Diagnosztikus teendők a kezelés utáni időszakban

Fizikális vizsgálat. A daganatos betegség kezelését követően az első évben 3 havonta, a második évben 4, a harmadik évtől 6 havonta, majd az ötödik évtől évente javasolt a vizsgálat.

Képalkotó eljárás. Évente mellkas-röntgen vizsgálat javasolt. Daganatos kiújulás, vagy gyanúja esetén CT, MR és UH.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Laboratóriumi vizsgálat. Daganatkiújulás gyanújakor CEA, SCC (laphámrák), vagy CA 125 (mirigyrák) daganatjelzők ellenőrzése javasolt.
Aspirációs citológia. Tapintható, kiújulásra gyanús nyirokcsomók vizsgálatára.

III. A szeméremtestrák gyógykezelése

3. A betegek kezelésének általános elvei

Az elsődleges hüvelyrák kezelésében legnagyobb szerepe az irradiatiónak van. Sebészi kezelése általában csak korai stádiumban jön szóba.

3.1. Sebészi beavatkozás

A daganat speciális elhelyezkedése és az igen nagy megterhelést jelentő műtét csak olyan osztályokon végezhető, ahol az orvosok felkészültek a radikális műtétekre, a retroperitoneum feltárására, valamint az esetleges szövődmények ellátására (ér-, bélvarrat stb.).

- Felületes, kicsiny, korai stádiumú daganatoknál épben történt kimetszés elektromos vagy hidegkéssel, lézerrel lehetséges.
- T1 stádiumban a felső harmadban elhelyezkedő daganatoknál a hüvely felső harmadát és radikális méheltávolítást végeznek kismedencei lymphadenectomiával, alsó harmadban radikális szeméremtest-eltávolítást a környéki nyirokcsomólánc kiirtásával és az alsó hüvelyharmad eltávolítását.

Valamennyi felsorolt beavatkozás igen nagy műtéti terhelést jelent. Ha a fenti beavatkozások nem jönnek szóba, sugárkezelés történik.

3.2. Sugárkezelés

A sugárkezelés üregi és külső kezelés formájában történik. A dózisokat lásd a kezelés részletes részében (5,6).

3.3. Kemoterápia

A hüvelyrák kezelésében hatékony kemoterápia jelenleg nem ismert. Megkísérelhető kombinációk: VPB, FAP, FCV (lásd 4.3.).

3.4. Kemo-irradiatio

Külső, vagy kombinált sugárkezelés Platina bázisú kemoterápiával egyidőben (3).

4. Primer kezelés

Elsődleges kezelés anatómiai kiterjedés (TNM, ill. FIGO-stádiumok) szerint.

4.1. Elsődleges sebészi kezelés

T0 stádium

- kimetszés
- electrocauterisatio
- laservaporisatio (csak előzetes szövettani vizsgálat után jön szóba)

T1 stádium

a) **Felső 1/3-ban** elhelyezkedő daganatnál:
radikális méheltávolítás a hüvely felső harmadának kiirtásával + kétoldali függelékeltávolítás + kismedencei lymphadenectomia (mint méhnyakrákoknál).
b) **Alsó 1/3-ban** elhelyezkedő daganatoknál:
radikális szeméremtest-eltávolítás + a hüvely alsó harmadának eltávolítása.

T2 és T3 stádium. Műtét nem javasolt.
T4 stádium (hólyagra és végbélre terjedéskor): mellső-hátsó exenteratio szóba jön.

4.2. Sugárkezelés

Sugárkezelés elsődlegesen műtött betegeknél

Alsó harmadi daganatok műtéte után külső sugárkezelés és 50-50 Gy elektron- vagy foton besugárzás ultrafeszültségű készülékkel.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kizárólagos sugárkezelés

T1	Intracavitalis (hüvelyi HDR-AL 3-5×7 Gy/6 mm) + külső sugárkezelés (30-40 Gy, két szemközti mezőből ultrafeszültségű sugárforrásból)
T2-3	Intracavitalis + külső sugárkezelés (mint T1-ben)
T4	Külső és/vagy intracavitalis sugárkezelés. A sugárkezelés célja csak palliatio ultrafeszültségű sugárforrással, a dózis a tumortól és a beteg általános állapotától függ. Jelentős vérzésnél intracavitalis kezelés megkísérelhető, dózis és kivitele egyedi.

4.3. Kemoterápia

4.3.1. Gyógyszerkombinációk

FAP

Fluorouracyl	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Adriamycin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
CDDP	iv.	1. nap	70 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő

FCV

Fluorouracyl	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Cyclophosphamid	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Vincristin	iv.	1. nap	1 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő.

VPB

Vincristin	iv.	1. nap	0,01 mg/m^2
CDDP	iv.	1. nap	100 mg/m^2
Bleomycin	im.	1. nap	15 mg

A kezelés 4 hetente ismételendő.

5. Daganatkiújulás kezelése

Központi daganatkiújulásnál exenteratio szóba jön, egyébként sugárkezelés és/vagy kemoterápia javasolt, formák és dózisok egyénileg határozandók meg, tekintettel az előzetes kezelésekre.

6. Egyéb, ritkább daganatok

6.1. Világos sejtes mirigyrák

Kezelése jórészt megegyezik a laphámrákokéval, bár a kimetszést inkább sugárkezeléssel összekötve ajánlják a nagyfokú kiújulási hajlam miatt.

A daganatkiújulások egyharmada a tüdőben vagy kulcscsont feletti nyirokcsomókban jelentkezik.

6.2. Melanomák

Az összes női melanoma 1%-a a hüvelyben keletkezik. Rossz kórjóslatú betegség, amelyben a daganat nagysága, mélységi invasiója a legjelentősebb tényező. Optimális kezelés nem ismert, mindenképpen nagyon radikális kezelés szükséges. A korábban radiorezisztensnek vélt folyamatról ma az ellenkezőjét is leírják. Ha a műtét nem jön szóba (pl. kiterjedés miatt) sugár- és kemoterápia (dacarbazin, DTIC) végzendő.

6.3. Leiomyosarcoma

Igen ritka. Optimális kezelése nem ismert. A radikális sebészeti megoldás mellett kemoterápia (CIVADIC, VIP lásd méhtestdaganat) megkísérelhető. A sugárkezelés hasznosságát nem sikerült igazolni.

6.4. Embryonalis rhabdomyosarcoma (sarcoma botrioides)

Igen rosszindulatú, a csecsemőkor betegsége. Optimális kezelés nem ismert. Javasolt kezelések:

- radikális műtét + kemoterápia (VAC, lásd méhtestdaganat),
- radikális műtét + sugárkezelés.

IV. Rehabilitáció

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

V. Gondozás

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Aho, M. Vesterinen, E Meyer, B. et al: Natural hystory of vaginal intraepithelial neoplasia. Cancer 1991. 68: 195.
2. Al-Kurdi M. Monagham J.M.: Thirty-two years experience in management of primary tumors of the vagina. Br.J. Obstet. Gyn. 1981. 88: 1145-50.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. Dalrymple, J.L., Russel, A.H., Lee, S.W. et al.: Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. Int.J.Gynecol.Cancer 2004. 14(1): 110.
4. Ferenczy A.: The pathology of vaginal intraepithelial neoplasia. In: Gyn.Onc. London 1991.
5. Kucera, H., Vavra N.: Radiation management of primary carcinoma of the vagina. Gynecol. Oncol. 1991. 40: 12.
6. Ogino I. Kitamura T. Okijama H. et al.: High dose rate intracavity brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. 40: 881.
7. Wiliams, C. (ed.): Evidence-based Oncology. BMJ Books, London, 2003.

2. Kapcsolódó internetes oldalak:

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

Évente megtartott továbbképző tanfolyam (címe: ***A nőgyógyászati daganatok korai diagnosztikája és komplex kezelése, SOTE***) szülész-nőgyógyász szakorvos jelöltek és szakorvosok, valamint klinikai onkológusok számára.

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,

Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,

Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,

A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
az idegrendszeri daganatok ellátásáról

Készítette: a *Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Idegsebészeti, Nucleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe a neuro-onkológiai ellátást nyújtó intézmények

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

E dokumentum az idegrendszeri daganatok kórismézésére és ellátására vonatkozó nemzetközi irányelvek, továbbá hazai epidemiológiai és klinikai közlemények alapján készült. „Eljárásrend"-ként, azaz a szakmai irányelv (guideline) és a szakmai protokoll követelményei között meghatározható előírásos szakmai szabályrendszerként került összeállításra, a 23/2006. (V. 18.) EüM rendelet 3. számú, a szakmai protokoll tartalmi és formai követelményeit leíró mellékletnek megfelelő tagolásban.

Ezen eljárásrend a rendelkezésre álló nemzetközi illetve hazai tudományos bizonyítékok alapján - illetve azok hiánya miatt - részben a bizonyítékon alapuló orvoslás, részben a konszenzus-keresés és az „expert opinion" elveire épül. A tudományos bizonyítékok jelenlegi foka alapján csupán néhány „kezelési alapelv"-szintű megállapítás tehető, a tudományos bizonyítékok döntő többsége „kezelési irányelv", illetve „lehetséges eljárás" megfogalmazásához elegendő.

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a kezelési irányelvek alkalmazása szignifikánsan csökkenti a mortalitást és morbiditást, a kezelési típusok heterogenitása és a kezelési irányelvektől való eltérés pedig szignifikánsan növeli azt. Ezért a neuro-onkológiai ellátást végző intézmények számára ajánlható, hogy a kezelési irányelvek alapján dolgozzák ki az idegrendszer daganatos megbetegedéseiben szenvedő betegek ellátására vonatkozó helyi eljárásrendeket, s tevékenységük auditálásának rendszerét!

1.2. Célja

Ez az ajánlás az idegrendszer daganatos betegségeinek diagnosztikáját, kezelését és a gondozás lehetőségeit tekinti át, ismerteti a legújabb besorolási elveket s az azokon alapuló terápiás döntéseket, az ellátás szervezésének főbb szempontjait. A téma komplexitása, az elérhető tudományos bizonyítékok szintje és a kísérletes terápiás eredmények klinikai alkalmazásának üteme alapján nem várható, hogy a protokoll az idegrendszer daganatos betegségei kezelésének minden aspektusát érintse és az irodalom rendszeres követését helyettesítse! Ezért fő célja ***megfelelő alapot biztosítani az egyes ellátási szinteken a helyi ellátási/eljárásrendek, a minőségbiztosítási/auditálási elvek kidolgozásának.***

1.3. A protokoll célcsoportjai

A neuro-onkologiai betegek kivizsgálása, kezelése csak **akkreditált fekvőbeteg intézet**ben történhet. Az idegrendszeri daganatok kezelése elsődlegesen idegsebészeti-ideggyógyászati intézményekhez kapcsolódik. A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését - ritka kivételektől eltekintve - idegsebészeti vagy neurológiai osztályokon célszerű folytatni. Amennyiben a meghatározó kezelés sugárterápia, az onkológiai ellenőrzés ott is végezhető. Az úgynevezett stereotaxiás sugárterápia (sugársebészet, pontbesugárzás, gamma-kés, stereotaxiával vezérelt célzott LINAC besugárzás) az egész világon idegsebészeti osztályokhoz kötött.A másodlagos (metastasis) idegrendszeri daganatok kezelésében az idegsebész szerepe a műtéti kezelésre (beleértve sugársebészet) korlátozódik, ezen esetek átvizsgálása és kezelése az onkoterápiás centrumok feladata.

Agydaganat-sebészetet csak a ***mikrosebészet*** technikai és személyi feltételeinek megléte esetén szabad végezni! ***Neuroanaesthesia*** és ***neurointenzív*** háttér elengedhetetlen. (A digitális képalkotás által vezérelt stereotaxiás navigáció alkalmazása subcorticalis vagy eloquens területeken lévő daganatok eltávolítása esetén szükséges; érdús tumorok pre-operativ ***embolisatio***ja előnyös!)

Ajánlott, hogy az idegrendszeri daganatok kezelése olyan centrumokban történjen, ahol a betegek kezeléséhez minden kezelési modalitás egy helyen rendelkezésre áll (idegsebészet, onko-radioterápia)!

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Definíciók, rövidítések[1]

2.1. A bizonyítékokon alapuló orvoslás kategóriájának jelzése, illetve definíciói

(A.) Alapelvek: azon kezelési elvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról olyan meggyőző adatok állnak rendelkezésre, hogy alkalmazásuk nem lehet vita tárgya.

(B.) Irányelvek: azon eljárások, amelyeknek hatékonyságáról megfelelő irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy alkalmazásuk fontosságát hangsúlyozzuk.

(B.)* Lehetséges eljárások: amelyek alkalmazását javasolják, de értékük nem minden tekintetben és kellően bizonyított.

(Az egyes fejezetek/bekezdések elején az azokban foglaltakra vonatkozó jelzések találhatók; ha a szakaszon belül eltérő erejű tudományos bizonyítékkal alátámaszott megállapítás áll, arra külön jelzés utal.)

2.2. Rövidítések:

AA: anaplasticus astrocytoma
AB: „antibody" (mono- vagy polyclonalis) antitest (AT)
AFP: α-foetoprotein
Ag: antigén
AGT: O^6-alkyl-guanine-DNA alkyltransferase - DNS repair enzim, eltávolítja a kezelés hatására DNS-ben megjelenő O^6-alkylguanin-t
AT/RT: atypusos teratoid/rhabdoid tumor
AVM: arteriovenosus malformatio
BAT: „brain adjacent-to-tumor (a daganattal szomszédos agyszövet)
BL: basalis lamina
BSC: „best supportive care"
β-HCG: syncytiotrophoblastok által kiválasztott glykoprotein
cc: carcinoma
CDKN2: cyclin-dependens kináz 4 inhibitor, a p16/CDKNZA gén (19q) terméke
CEA: carcino-embryonalis antigén
CGH: comparative genomic hybridisatio
CPP: chorioid plexus papilloma
CPC: chorioid plexus carcinoma
CNS: „central nervous system" (*systema nervosum centrale)*
DCAI: „desmoplastic cerebellaris astrocytoma of infancy"
DIG: desmoplasticus, infantilis ganglioglioma
DNMT: DNS-metiltranszferáz
ECM: extracellularis matrix
EGFR: „epidermal **g**rowth **f**actor **r**eceptor", epidermalis növekedési faktor receptor
EM: elektronmikroszkóp
EMA: epithelialis membrán antigen
FBRT: focal brain radiotherapy
FVIIIrAg: VIII-as faktor (von Willebrand) antigén
FXIIIa: szöveti transglutamináz, XIII-as faktor, ill. az ellene termeltetett antitest
„Fleurettes": a sejtmagok centralis tubulus körüli, virágsziromszerű -elrendeződésű, virág-szerű
GBM: glioblastoma multiforme (Gr. IV. glioma)
GFAP: gliális fibrilláris savanyú („acidic") protein
GFOCs: gliofibrilláris oligodendrocytes
GI: gastro-intestinalis
HDACs: „histone deacetylases" a DNS inaktív állapotú „becsomagolásában" fontosak
HPC: haemangiopericytoma
HPF: „high power field" = 40x-es objektívvel látott tér
HPL: humán placentaris lactogen
IARC: International Agency for Research on Cancer
ic.: intracranialis
IhChHC: immunohistochemia
INK4A/p16: specialis gén-locus, melynek mutációja proliferációval jár, kiesik a cyclin D aktivitás gátlása

[1] Az egyes alfejezeteket bevezető főcímeket követően tesszük közzé a bizonyítékon alapuló orvoslás kategóriájának jelzését. Ha az alfejezet valamely bekezdésében ettől eltérő szintű bizonyítékkal támogatott megjegyzést teszünk, azt külön jelezzük.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

KA: kontraszt anyag (CT, MRI)
Ki67: a G0 fázison kívüli (osztódó) sejteket jelölő antitest
KPS: Karnovsky performance scale
LI: labeling index, jelölődési mutató
LOH: loss of heterozygosity
mdm2: a 12q14 helyen lévő gén, melynek terméke a p53 gént gátolja
MB: medulloblastoma
MCUP: „metastatic cancer of unknown primary", ismeretlen eredetű áttéti daganat
MEN: multiplex endokrin neoplasia syndroma
MFH: malignus fibrosus histiocytoma
MGMT: O6-methylguanine DNA methyltransferase génje (BCNU terápia!)
Mib-1: proliferáló sejtekben lévő fehérje ellenes antitest (L. Ki67)
MMAC: „Mutated in Multiple Advanced Cancers", a PTEN, putatív tumor suppressor gén másik neve
MNPT: Magyar Neuropathologus Társaság
MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor
MNTI: melanotic neuroectodermal tumor of infancy
MRI: magnetic resonance imaging
mRNA: messenger RNS
NAPCL: non -AIDS- releated primary central nervous lymphoma
NB: neuroblastoma
N/C: nuclearis/cytoplasmaticus arány
NF: neurofilamentum
NF-1: 1-es típusú neurofibromatosis
NFP: neurofilamentum asszociált protein
NOS: „not otherwise specified" = másképp nem specifikált
NSE: neuron-specifikus enolase
NOS: „not otherwise specified" = másképp nem specifikált
ODDG: oligodendroglia
OGDG: oligodendroglioma
OLC: („oligodendroglia-like cells"), oligodendroglia-szerű sejtek
5azaCDR: 5-aza-2'-deoxycitidine, genomikus metilációt gátló gyógyszer
p14ARF: mdm2 inhibitor
PCNSL: primaer CNS lymphoma
PCR: „polymerase chain reaction"
PCV: procarbazine, CCNU és vincristine terápiás kombinációja
PDGF(R): „platelet derived growth factor (receptor)". A vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor egyik homodimer formája a PDGFRA.
PLAP: placentaris alkalikus phosphatase
PlCh: plexus chorioideus
PNET: primitív neuroectodermális tumor
PPT: pinealis parenchyma tumor
PTEN: „phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten"
PXA: pleomorph xanthoastrocytoma
Rb: retinoblastoma
RLGS: restriction landmark genomic scanning, a DNS metiláció mértékét meghatározó módszer. Részletesen L. Zhang és Fuller.
RPA: risk prognosis algorythm
RPA: Risk prognosis assumption
Rb: retinoblastoma
RS: sugársebészet
RT: sugártherápia
SRS:stereotaxiás sugársebészet
„SB" cell tumor (SBCT): „*small blue cell tumor*" = kis, kék, kereksejtes tumor
SEGA: subependymal giant cell astrocytoma
SMA: simaizom actin
SSCP: single-strand conformational polymorphism
SUV: standard uptake value (a PET-ben használt, semiquantitatív érték)
TIMP: „tissue inhibitor of metalloproteinase" a metalloproteinase enzim szöveti gátlója
VGEF: vascularis-endothelialis growth factor
VHL: von Hippel-Lindau betegség, ill. a daganat génjének jelölése
WBRT: teljes agyi irradiatio /whole brain radiotherapy/.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A betegség/állapot leírása

3.1. Kockázati és kiváltó tényezők

A központi idegrendszer tumorai az összes malignus daganat kevesebb, mint 2%-át teszik ki (7-10/100.000). Az intracraniális daganatok közel 60%-a neuroepitheliális eredetű, 26-28%-uk meningeális tumor, 7-8%-uk az agyidegekből és perifériás idegekből származik, a lymphomák és csírasejt eredetű daganatok gyakorisága 4%, ill. 1%.
Keletkezésük oka nagyrészt tisztázatlan, bár ismertek örökölt neoplasticus syndromák és ma már elfogadott, hogy a más okból, a fej-nyak régióra adott terápiás besugárzás daganatkeltő szereppel bír: ilyen betegekben bizonyíthatóan gyakoribbak a meningeomák. Immunsupprimált egyénekben a primaer agyi lymphomák az elsők a nem gyulladásos intracranialis térfoglaló folyamatok között, gyakoriságuk az elmúlt 2 évtizedben csaknem egy nagyságrenddel (3-10x) nőtt és egyre nagyobb számban alakulnak ki az immunológiailag nem kompromittáltak körében is. A múlt század utolsó 2 évtizedében a gliomák gyakorisága is fokozódott és ez nem magyarázható kizárólag a finomabb diagnosztikus módszerek fokozott érzékenységével.

3.2. Genetikai háttér

Az idegrendszeri daganatok háttere egyelőre pontosan nem tisztázott.
A genomikus és molekuláris módszerek exponenciális, robbanásszerű fejlődése alapvetően befolyásolta az alap- („basic”) és klinikai neuro-onkológiát. A diagnosztika és kezelés ma már nem (lenne) elképzelhető a genetikai instabilitás elemzése, a tumor invázió és angiogenesis mértékének vizsgálata nélkül. A gén-expresszió mintázatának ismerete, a szöveti microarray technológia alkalmazása, a mRNS „splicing” nyomon követése, a funkcionális genomika és bioinformatika rutinszerű alkalmazása a világ fejlettebb részein már a diagnosztikus „fegyvertár” megkerülhetetlen elemei. A genetikai információ segíthet a daganat molekuláris klasszifikációjában, a kemoszenzitivitás vizsgálatában, és a prognosztikai faktorok meghatározásában. Hazánkban is folynak ilyen jellegű - de egyelőre csak laboratóriumi szintű - vizsgálatok. Hangsúlyozni kell, hogy az ezekhez szükséges szövetminták gyűjtése nem veszélyeztetheti a korrekt diagnosist, a mintavétel a pathologus feladata! Számos, bizonyos szöveti típusra jellemző genetikai abnormitást ismerünk, ezeket a részletes beosztásban említjük.

3.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

Központi idegrendszeri daganatok éves esetszámai Magyarországon.
(IARC, GLOBOCAN 2002 (http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm))

korcsoport	0-14 év	15-44 év	45-54 év	55-64 év	65 év felett	együtt
incidens esetek száma						
férfi	19	74	78	108	148	427
nő	15	53	47	78	180	373
együtt	34	127	125	186	328	800
halálesetek száma						
férfi	11	52	66	106	157	392
nő	12	36	42	79	202	371
együtt	23	88	108	185	359	763
prevalens esetek száma						
férfi	na	67	36	50	34	187
nő	na	45	25	50	31	151
együtt	na	112	61	100	65	338

na: nincs adat

3.4. Jellemző életkor és nem

Az idegrendszeri daganatok előfordulási gyakorisága nem egyenletes. Gyermekkorban az összes neoplasticus megbetegedés közül a második leggyakoribb kiindulási hely az idegrendszer, felnőttekben relatív gyakoriságuk a 45-70 év között tetőzik. Ismert, hogy 1991-1995. között a 14 év alatti és 70 év feletti, CNS daganatban szenvedő betegek száma emelkedett, és ez a tendencia nálunk is folytatódik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Központi idegrendszeri daganatok gyakorisága Magyarországon.
(IARC, GLOBOCAN 2002(http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm))

	életkor év	férfi incidencia	férfi halálozás	Nő incidencia	nő halálozás	férfi halálozás/incidencia	nő halálozás/incidencia
Magyarország	0-14	2,31	1,36	1,96	1,49	0,59	0,76
Magyarország	15-44	3,47	2,46	2,58	1,77	0,71	0,69
Magyarország	45-54	10,97	9,31	6,13	5,55	0,85	0,91
Magyarország	55-64	21,31	20,86	12,43	12,71	0,98	1,02
Magyarország	> 65	27,54	29,38	19,51	21,92	1,07	1,12

incidencia: új esetek száma 1 év alatt 100 000 főre
halálozás: halálesetek száma 1 év alatt 100 000 főre

3.5. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Jellegzetes panaszok: fejfájás, szédülés, hányinger, látászavar, koncentrációs készség csökkenése, intellektuális teljesítmények hanyatlása.

Tünetek: jellegük alapján lehetnek góctünetek (lokális tünetek), melyeket a daganat által izgalomba hozott, vagy elroncsolt agyterületek funkció zavarai okoznak (pl. Jackson epilepszia - gyrus centralis anterior vidékén lévő tumor); szomszédsági tünetek, ezeket legtöbbször agyödéma okozza (pl. temporális daganat esetén uncus herniatio, kisagydaganat esetén tonsilla herniatio); és távolhatási tünetek. Utóbbiak közé tartozik a mechanikus távolhatás tömegeltolódás miatt, pl. herniatiok; liquordinamikai távolhatás, pl. vermis cerebelli daganata elzárja az aequeductus cerebrit, s supratentoriális hydrocephalust okoz; haemodynamikai távolhatás: pl. kisszárnyi meningeoma elzárja az a. cerebri mediát. Incisuralis herniatio (tentorium szél) elzárja mindkét a. cerebri posteriort; transneurális távolhatás: frontális daganat elroncsolja a fronto-ponto-cerebelláris pályát, s ellenoldali kisagytüneteket okoz (keresztezett cerebelláris diaschisis).

A neurológiai vizsgálat kiegészítő része a klinikai neuropszichológiai vizsgálat. A daganat lokalizációjától függően a neuroophtalmologiai, vagy a neurootologiai status megismerése is elengedhetetlen.
Az egyes régiók /agyterületek/ érintettségére utaló tüneteket az ideggyógyászati vagy idegsebészeti tankönyvek részletesen taglalják, illetve bizonyos részletekkel az alábbi fejezetek is szolgálnak.

3.6. Érintett szervrendszer(ek)

A központi idegrendszer daganataira alapvetően a diffúz/infiltratív helyi terjedés jellemző, ami sokszor csaknem lehetetlenné teszi radikális eltávolításukat. Pontos helyük (lokalizáció: supra- vagy infratentorialis, spinalis), az ellenoldali hemisphaerium vagy a kamrarendszer infiltratiója fontos prognosztikai értékkel bír. Bizonyos szöveti típusok lehetnek multifocalisak (pl. medulloblastoma, ependymoma, glioblastoma, PNET).
Az ***agydaganatok*** nem metasztatizálnak, az N/pN klasszifikáció agytumorokra nem alkalmazható. (A medulloblastomák és az ependymomák a liquor cerebrospinalis útján adhatnak áttétet, Gr. I. daganatok -pilocytás astrocytoma, DIG-, vagy Gr. II. OGDG betörhetnek a subarachnoidealis térbe és -korlátok között- itt terjedhetnek is, távoli szórás nélkül. Nagyon ritkán előfordulhat a glioblastoma multiforme extracraniális megjelenése legtöbbször ventriculo-peritonealis shunt-ön keresztül!)
Az agydaganatok kezelésének korlátait az individuális tumor *sui generis* biológiai természete (differenciáltsága, gradusa) mellett alapvetően megszabja a daganatok lokalizációja. A biológiai viselkedés, azaz a prognózis a tumorok cyto- és histopathologiai jellegzetességeitől, molekuláris- és cytogenetikai abnormitásaitól, a klinikai állapotot leíró Karnofsky skála értékétől és az életkortól függ.
Az ún. *eloquens* területekben (pl. gyrus centralis anterior, gyrus frontalis inferior hátsó része, stb.) elhelyezkedő daganatok - legyenek ezek bármennyire jól differenciáltak és akár Gr. I. malignitásúak - *in toto* (radikális) eltávolítása, a súlyos neuropszichológiai károsítás veszélye miatt, gyakorta nem oldható meg. Hasonló a helyzet a koponyaalap bizonyos (pl. sinus cavernosust, vagy annak egy részét magában foglaló) daganataival, melyek radikális eltávolítása - a daganat szövettani természetétől függetlenül - esetleg a normális életvitelt akadályozó agy/agyidegkárosodást okozhat. Az agydaganatok műtéti kezelését ezért a tumor szövettani természete és a lokalizációja alapján egyaránt tárgyalni kell.

Az ***áttéti agydaganatok*** legtöbbje a tüdőből, emlőből, melanoma malignumból, illetve a GI tractusból származnak. A metastasisok kb. 10-12%-a ismeretlen eredetű (MCUP). A lágyburkokban relatíve gyakori a leukaemiás és lymphomás infiltráció, a carcinomák diffúz terjedése menigeosis carcinomatosa (nem gyulladás, *nem meningitis*!) kialakulásához vezethet. Az esetek 20%-ban a primer tu. nem ismert az agyi metasztázis megjelenésekor.

Az extraduralis ***gerincdaganatok*** elsősorban PNET (gyermekekben), *prosztatarák, tüdő-, emlő-, vese- és pajzsmirigyrák* csigolyaáttétei, melyek beterjednek a gerinccsatornába. Előfordulhatnak jóindulatú térfoglaló folyamatok (epidermoid-, dermoid cyst, enterogen cyst, stb.) is, melyek sokszor velőcső-záródási rendellenességekhez társulnak.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.7. Gyakori társbetegségek

Mivel az idegrendszeri megbetegedések bármely életkorban előfordulnak, a kezelést és a kimenetelt is befolyásoló, szignifikáns társbetegségek az adott életkorra jellemző kórképek közül kerülnek ki (pl. szív-érrendszeri megbetegedések, cukor-anyagcsere zavarok, stb.).

Külön említést érdemel a másodlagos, metastaticus idegrendszeri daganatokban szenvedők esete, ahol a primaer tumor, ill. annak esetleg multiplex metasztázisai más szerveket/szervrendszereket érinthetnek. Ez („staging") döntően befolyásoljava a betegség kimenetelét, illetve az idegrendszeri áttét kezelésének lehetőségeit.

II. Diagnosztikai eljárások (C.)

1. Anamnézis

A szokásos adatokon kívül tartalmaznia kell heteroanamnézist is, és feltétlenül célzottan kell foglalkozni a j*ellegzetes panaszokkal:* fejfájás, szédülés, hányinger, látászavar, koncentrációs készség csökkenése, intellektuális teljesítmények hanyatlása. Törekedni kell az esetleges epilepsziás működészavarra utaló jelek feltárására.

2. Fizikális vizsgálatok

A szokásos belgyógyászati átvizsgálás mellett szükséges a precíz neurológiai vizsgálat. Az idegsebészeti (és az ideggyógyászati) diagnosztika élettani alapja az, hogy a központi idegrendszer meghatározott területeinek viszonylag pontosan körülírt funkciók felelnek meg. Az agydaganatokra jellemző a panaszok és tünetek állandó (lényeges javulás nélküli!) előrehaladó súlyosbodása, progressziója; a tünetek fokális - progresszív alakulása (az egymás után megjelenő tünetek az agy egy bizonyos pontjából minden irányba terjedő folyamatra utalnak!), valamint a koponyaűri nyomás-fokozódás (lásd alább). Az egyes régiók /agyterületek/ érintettségére utaló tüneteket az ideggyógyászati vagy idegsebészeti tankönyvek részletesen taglalják, ezért itt csak a leglényegesebb tudnivalókat soroljuk fel röviden.

A különböző agyterületek károsodásának klinikai jelei:

Frontalis lebeny

A frontális lebeny legfontosabb kérgi területeinek (primer somatomotoros-, a premotoros kéreg, valamint a motoros beszédközpont) léziói feltűnő tüneteket okoznak (bénulás, beszédzavar, adverzív roham, spasticitás, akaratlagos szemmozgások, végtagkinetikus apraxia, fogóreflex). Az ún."prefrontális kéreg" (frontális asszociációs vidék) és az ún. „orbitofrontális kéreg" viszont meghatározó szerepet játszik a személyiséget összetevő faktorok, az intelligencia-funkciók, az etikai tartás és az iniciatíva (Antrieb, drive), illetve a szociális viselkedés terén. Károsodása esetén személyiségzavarok jelentkeznek (betegség-belátás hiánya; közömbösség; érzelmi elsivárosodás; emócionális incontinencia; kritikátlanság; viccelődési kényszer (moria, Witzelsucht) és hyperphagia). Hanyatlanak az intelligenciafunkciók (absztraháló képesség; lényegmegragadási képesség; indítékszegénység). A frontális lebeny kiterjedt sérülésére utaló neurológiai jelek lehetnek még: cerebelláris jelenségek; frontalis abasia; felszabadulási (liberációs) reflexek¸ szagláskiesés (anosmia).

Temporalis lebeny

Beszédmegértési (szenzoros) zavar (baloldal!); ellenoldali felső quadráns látótér-kiesés; megjegyzőképesség elvesztése, dementia; a térben, időben és saját személyére vonatkozó tájékozatlanság; konfabulácio. Az összes agydaganatok közül a temporalis lebeny tumorai járnak leggyakrabban epilepsziás rohamokkal (aura, pszichomotoros roham, stb.)!

Parietalis lebeny

A bal parietalis kéregállományához kötöttek a gnosticus (érzékszervi felismerési) funkciók. Az agnosia a tárgyak és szimbólumaik felismerésének zavara, amely azon alapszik, hogy - bár az agykéregbe a tactilis, hallási, és látási ingerületek eljutnak - a kérgi feldolgozásuk hiányos. A bal gyrus supramarginalis és gyrus angularis területe kórfolyamatainak következménye lehet autotopagnosia vagy testsémazavar; ujjagnosia; anosognosia; jobb-baltévesztés, acalculia (számolási képtelenség); agraphia (írási képtelenség); alexia (olvasási képtelenség); apraxia (cselekvés zavara). A bal parietalis kéreg sérüléseikor kétoldali apraxia, a jobboldali parietalis kéreg léziói esetén általában csak a baloldali végtagok apraxiája szokott létrejönni. A parietalis lebeny sérülésére jellemzőek még a gyrus centralis posterior tünetek, ellenoldali érzészavar, érző Jackson-rohamok. Mindehhez társulhat a radiatio optica sérülése következtében kialakuló látótérkiesés (ellenoldali alsó quadrans).

Occipitalis lebeny

Hemianopsia a centralis látás megkímélésével, vizuális hallucinációkkal járó rohamok.

Cerebellum

A cerebellum 3 fő működési egysége (paleo-, neo- és archicerebellum) külön és kombináltan károsodhat. A tünetek igen tarkák, csak néhány, nagyon általános jelenséget említünk: szédülés, nystagmus, ataxia különböző formái, asynergia, pozitív Romberg-tünet, a komplex mozgások összerendezésének zavarai. Nem ritkák a beszédzavarok (skandálás, dadogás, éneklő hanghordozás, dysarthria), továbbá akciós jellegű tremor, dysmetria, nystagmus, hypotonia.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Egyéb, nem kérgi lokalizációjú folyamatok tünetegyüttesei
Törzsdúcok: akaratlan mozgásmegnyilvánulások, izomtónus megváltozása, ellenoldali hosszúpálya tünetek, esetleg látótérzavar, szellemi hanyatlás. Basalis (sella környéki) folyamatok: visus csökkenés, látótér kiesés, szemizom paresis, hormonháztartás zavarai (libido csökkenés, menstruációs zavar, galactorrhoea, diabetes insipidus stb.). Pinealis régió: felfelé tekintés zavara (neuro-ophtalmicus syndroma, *sec. Parinaud*). A cisterna ambiens és az aqueductus elzáródása miatt a régió térfoglaló folyamataihoz gyakran társul a supratentoriális kamra-rendszer tágulata, ennek megfelelő tünetekkel. Agytörzsi károsodás: homolateralis agyideglézió tünetei mellett ellenoldali motoros és érző hosszúpálya tünetek (alternáló paresis) észlelhetők, koordinációs zavar jeleivel, általában nystagmussal, tekintési ill. szemmozgás zavarral, nyelészavarral, dysarthriával.
Koponyaűri nyomásfokozódás: Az agydaganatok, a koponyaűri vérzések, a koponya-agysérülések igen gyakran fokozott koponyaűri nyomáshoz vezetnek. Az agy térfogata és az intrakraniális nyomás szoros összefüggésben vannak a zárt koponyatér, és az alkotóelemek (idegszövet, vér, liquor) összenyomhatatlansága miatt. A Monro-Kellie doktrina alapján bármelyik alkotórész térfogata csak a másik kettő rovására gyarapodhat, azaz mindig reciprok irányú változások zajlanak le. Nemegyszer a léziót (legyen az daganat, tályog, infarktus, stb.) körülvevő ödéma mérete messze meghaladja a lézió méretét, és egyedül az ödémának a kezelése a fokozott koponyaűri nyomás megfelelő csökkenéséhez vezethet. Az intracerebralis vértérfogat fiziológiásan minden szív összehúzódásnál változhat, s ez a koponyaűri nyomás pillanatnyi emelkedéséhez majd csökkenéséhez vezet (szisztolés pulzushullám okozta intrakraniális nyomás hullám). Ezt az agy-gerincvelői folyadéknak a koponyaűri térből a gerincvelőt körülvevő subarachnoidalis térbe történő kiáramlása egyenlíti ki. Térfoglaló tömeg esetén a koponyaűri nyomás kezdetben csak kis mértékben növekedik a kompenzáló mechanizmusoknak (vér- vagy liquor térfogat csökkenésnek) köszönhetően. Leginkább a térfoglaló folyamat mérete, kialakulásának gyorsasága szabja meg, hogy mely kiegyenlítő mechanizmus képes ellensúlyozni az új térfogatok kialakulását: gyorsabb vérzés esetén a vénás vér mennyiségének csökkenése következik be, ha a folyamat növekedése lassabb (pl. daganat), van idő a liquor mennyiség csökkenésére is. Differenciáldiagnosztikai és terápiás gondot jelenthet egy esetleges hypertonia kezelése, mert nem tudható, hogy az aktuális magas vérnyomás hypertoniabetegség vagy az emelkedett intrakraniális nyomás következménye-e.

A fokozott koponyaűri nyomás panaszai és tünetei:
Fejfájás, hányás (gyakran hányinger nélkül explosiv módon jelentkezik), gyermekkorban *fejkörfogat növekedés*, *papilla ödéma*, a*luszékonyság*, tartósabb fennállás esetén, kóma, *tarkómerevség*, k*étoldali abducens paresis*, „oldalra tekintési képtelenség”, o*bscuratio,* azaz a látás pillanatokig tartó elvesztése, végül *bradycardia, vérnyomás-emelkedés* (Cushing reflex)*, légzési zavar*. A koponyaűri nyomásfokozódás az agy beékelődését (herniatio) okozhatja, és károsíthatja az agyi keringést is.
Gerincdaganatok esetén a panaszok és a tünetek egyrészt a tumor gerincvelői helyzetéhez való viszonyától, másrészt attól függnek, hogy a gerinccsatorna mely szakaszán (nyak, hát, ágyék, keresztcsont) helyezkednek el. Az *extraduralis* léziók leggyakrabban rosszindulatú daganatok, elsősorban a prosztatarák a tüdő, emlô, vese és a pajzsmirigy-rák metasztázisai terjednek be a gerinccsatornába. Többnyire radicularis fájdalmakkal indulnak, majd fokozatosan, de általában gyorsan kialakulnak a gerincvelő compressiojának, ill. harántlaesiojának tünetei. A pyramispálya sérülékeny volta miatt a motoros tünetek mindig súlyosabbak a sensibilitas zavarainál, de éppen mivel többnyire rosszindulatú, gyorsan növekedő daganatokról van szó, hamarosan kialakulnak a teljes gerincvelő harántlaesio tünetei. *Juxtamedullaris* daganatokra az esetek túlnyomó többségében tartós, hónapokon keresztül fennálló radicularis fájdalom jellemző. Mivel az extramedullaris tumorok praedilectios helye a gerincvelő alsó nyaki, ill. a középső háti szakasza, ezért a gyöki jellegű fájdalmak rendszerint a nyakon, a lapockába, a felső végtagba sugározva, vagy a törzsön, övszerű fájdalmak formájában jelentkeznek. A törzsön jelentkező féloldali vagy kétoldali radicularis fájdalmak nemegyszer gyomor, epehólyag vagy pancreas betegség benyomását keltik, s a betegek sokszor ilyen alapon állnak kezelés alatt. Ha a daganat elpusztítja a megfelelő hátsó gyökeret, a fájdalmak spontán megszűnnek. A daganat további növekedése során compressio alá kerül maga a gerincvelő is. Legelőször pyramis laesio alakul ki, elsősorban azonos oldali alsó végtag paresist okozva, még akkor is, ha a daganat a cervicalis szakaszon keletkezik, minthogy az Auerbach-féle törvény értelmében a gerincvelőben a hosszabb pályák rostjai kívül haladnak. Természetesen a daganat növekedése során a cervicalis lokalizáció esetén az alsó végtag gyengüléséhez később felső végtag paresis is csatlakozik és hemiparesis alakul ki, a pyramis laesio egyéb tüneteivel (hasreflex-kiesés, saját reflex-fokozódás, kóros reflex megjelenése stb.). Ha a tumor tovább növekszik, compressio alá kerül a *spinothalamicus pálya* is, majd a *Goll-Burdach nyaláb*, ezért a daganattal ellentétes oldalon hő- és fájdalomérzés-csökkenés, azonos oldalon gnosticus érzészavarok alakulnak ki. Tehát *az extramedullaris daganatokra jellemző* a *radicularis* fájdalmak után kialakuló *Brown-Secard-syndroma*.

Később természetesen már gerincvelő *harántlaesiojának* tüneteit okozza, tetra- vagy paraplegiával és vegetatív tünetekkel.

Az intramedullaris daganatokra a radicularis fájdalom hiánya, a gyorsan megjelenő hő- és fájdalomérzés-csökkenés a daganat nívójától distalisan fokozatosan kialakuló és súlyosbodó gerincvelői harántlaesio jellemző. A lefolyás általában *gyorsabb*, mint az extramedullaris daganatok esetén, de itt sem ritka a hosszú hónapokra terjedő anamnesis.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Sajátos klinikai képpel jár a *cauda equina daganat*a. Az esetek többségében *meningeomák*ról, illetve *neurofibromák*ról van szó, de nem ritkák ezen a területen a filum terminaleból kiinduló *ependymomák* sem. Jellemzőek a *heves* alsó végtagi *radicularis fájdalmak*, hosszú ideig minden más neurológiai panasz nélkül. A fájdalmak köhögésre, tüsszentésre fokozódnak. A daganat növekedése során ugyancsak radicularis kiterjedésű érzészavarok, valamint hólyag- és székürítési zavarok jelentkeznek; pyramis-tünetek természetesen nincsenek jelen, hanem a második motoros neuron sérülésének megfelelően az alsó végtagi reflexek csökkennek. Ha idejekorán nem történik sebészi beavatkozás, *petyhüdt paraplegia* következik be izomatrophiával, fibrillatio, később pedig súlyos contracturák.

A conusban keletkezett daganatok perianalis érzészavart, valamint a hólyag és végbélürítési zavarokat okoznak. Mivel a conus magasságában már nincs pyramispálya, pyramistüneteket nem észlelünk, éppen ellenkezőleg, patella- és Achiles-areflexia észlelhető, radikuláris típusú érzészavarral. A tünetek meglehetősen hasonlók a cauda tumorok tüneteihez!

3. Minimálisan elvégzendő diagnosztikai vizsgálatok (C.)

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

A műtét előtt szokásos vizsgálatokon kívül hypothalamus, hypophysis funkciókárosodást okozó daganatok esetén részletes hormonvizsgálatok szükségesek.
Corpus pineale táji daganatok gyanújakor tumor markerek (pl. CEA, AFP) meghatározása segíthet a megfelelő műtéti modalitás megválasztásában.

3.2. Képalkotó vizsgálatok (B.)

A hagyományos röntgen eljárások közül a koponyaröntgen vizsgálat a térfoglalás számos fontos jelére utalhat (mésztartalmú daganatok, a koponyacsontok lytikus vagy plasztikus folyamatai, megnagyobbodott sella, suturolysis gyermekkorban, meszes corpus pineale diszlokációja, a koponyacsontok digitáltsága, aszimmetriája, stb.), de napjainkban a digitális réteg képalkotó vizsgálatok (MR/CT/SPECT/PET) tekintendők a legfontosabb alapdiagnosztikai módszernek!
Felhasználjuk a morfológiai képalkotást (CT, MR), a vér-agygát funkció mérését (kontrasztanyag halmozás), a funkcionális és molekuláris képalkotást (diffúzió súlyozott MR, dinamikus és perfúzió súlyozott MR, MR spektroszkópia és a nukleáris medicina eljárásait /SPECT, PET/. SPECT esetén alkalmazott radiotracer-ek: thallium-201 (K analóg); HMPAO; 123I-aminosav analógok. PET vizsgálat segíthet (F-18-fluorodeoxyglucose) a daganat klasszifikációjában, a recidiva kimutatásában, s magas szenzitivitású a malignitás meghatározásában; a C-11-Metionin PET a tumor határok kimutatásának és a differenciális diagnózis eszköze.
Agydaganat gyanúja esetén elsődlegesen **MR** vizsgálatra kell törekedni, **CT** kiegészítésként, vagy abban az esetben végzendő, ha az MR valamilyen okból nem készíthető el (pl.: szívritmus szabályozóval rendelkező betegnél), hasznos lehet még meszesedés, bevérzés megállapítására. Az MR-vizsgálat tehát a daganatdiagnosztika első és legfőbb eszköze, hiszen a differenciáldiagnosztikában (pl. demyelinisatios, gyulladásos folyamatok) nélkülözhetetlen és lényegesen nagyobb részletgazdagsággal ábrázolja az idegrendszeri daganatokat és a tumor környezethez való viszonyát. Az MR differenciáldiagnosztikai szerepét speciális módszerek: perfúziós MR, MR spektroszkópia, diffúziós-MR, funkcionális MR (fMRI) tovább segítik. Az MR kontrasztanyag szerepe az idegrendszeri daganatok vizsgálatában kiemelendő, főleg agyi és intraspinalis metastasis gyanúja esetén kötelező alkalmazása. MR-angiographia elvégzése ajánlott a vascularis képleteket komprimáló vagy involváló agydaganatok esetén. **DSA**-t erősen vascularisalt vagy endovascularis kezelést igénylő (tumorembolisatio) tumoroknál indikálhatunk.
A biopszia helyének megválasztásához az MR mellett a **PET/CT** fontos kiegészítő információkkal szolgál. Az MR szenzitivitása agydaganatoknál közel 100%, specificitása 65%, míg a PET szenzitivitása csak 75%, de specificitása 94%, azaz a betegkövetés során egy *negatív* MR-hez a PET nem ad további információt.
Gyermekkori, liquor útján szóródó daganatok esetén a teljes neuraxis MR vizsgálata szükséges a kezelés kiterjesztésének megítéléséhez.
Gerincdaganatok esetében a diagnosis felállításában a gerinc natív rtg. vizsgálatának igen nagy jelentősége van, mert a csigolya áttétek a csigolyatestek ék alakú összeroppanását, az ívek pusztulását, osteolyticus folyamatát okozhatják, de jelzi a daganat helyét a gerinccsatorna- vagy a foramentágulat is. A daganat pontos helyének megállapítása MR-rel, esetleg CT vizsgálattal történik. Myelographiát akkor végzünk, ha a digitalis képalkotó vizsgálatok nem alkalmazhatók (pl. fém implantátumok esetén).

3.3. Morfológiai vizsgálatok

Általános jellemzők: Szövettani osztályozás és grádus-meghatározás

Klasszikus szövettani eljárásokkal a tumor típusa, a regionalis differenciáció mértéke (gradus) gyakran csak pontatlanul határozható meg. Nem lehet kellően hangsúlyozni, hogy a morfológiai leírás mellett ma már elkerülhetetlen a **cyto- és molekuláris-genetikai sajátságok** ismerete (**klinikusok, onkológusok számára is**), hiszen az idegrendszer daganatait a

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

XXI. században egyre inkább ezek alapján osztályozzuk, ami alapvetően meghatározza effektív kezelésüket is! A fentiek ismerete nélkül Magyarországon sem lehet *effektíve és gazdaságosan kezelni* agydaganatokat. A genetikai alapú beosztás lehet az individuális kezelés alapja, ugyanakkor a klasszikus morfológia ismerete azért lényeges, mert ebből sokszor éppen a locus-specifikus genetikai hiba létére, vagy hiányára lehet következtetni, ennek figyelmen kívül hagyása - nagy biztonsággal jósolhatóan - rövid időn belül műhibának fog számítani!

Az ***agydaganatok grádusának*** megítélését nehezítik a mintavétel korlátai és a nagymérvű, egy-egy tumoron belül típusosan meglévő, heterogenitás (focalis anaplasia!). A „grading" angol kifejezést sokan - hibásan - *gradálás*nak fordítják, ami „lépcsőzést" jelent és értelmetlen! A tumorokon belüli szöveti, cytologiai változatosság *sui generis* jellemzője a primaer, neuroectodermalis és egyéb intracranialis daganatoknak. E miatt alapvető jelentőségű, *hogy a pathologus a teljes eltávolított szövetből választhassa ki a feldolgozandó területeket.* Sajnos, általában a kimetszés jelölése (határterületek!) nem oldható meg, de mód van a szívóba került minta megőrzésére és feldolgozására. Alapszabály, hogy agydaganatokat sok blockban és síkban kell vizsgálni a korrekt kórisme felállítása érdekében! Mindig tisztában kell lenni a vizsgálat(ok) korlátaival: a daganat széléből vett stereotaxiás biopsia jól differenciált gliomát jelezhet, holott a nehezebben hozzáférhető részekben már glioblastoma (GBM) növekszik. Ezért a biológiai viselkedés és prognózis megítélésében nem szabad kizárólag a morfológiai jellemzőkre támaszkodni, minden esetben a teljes klinikopathologiai képet kell értelmezni!

3.3.a. Pathológiai vizsgálat

A neuro-onkológiai tevékenység *per definitionem* „team" (csapat) munka, az elérhető összes információt a „csapat" minden tagja (sebész, radiológus, pathologus, onkológus) számára elérhetővé kell tenni! A legjobb vélemény a szakemberek konzíliuma alkalmával születhet. Csak a szövettani vizsgálat alkalmas a képalkotókkal nyert adatok reális alátámasztására („validation"), ill. a legutóbbi WHO beosztásban meghatározott, különböző malignitási fokok (gradus = lépcső) kritériumainak alkalmazására. A gradust jelző, emelkedő számok fokozott malignitásra utalnak. Ez egyben kifejezi a **biológiai progresszió** mértékét (ettől eltér a **klinikai progresszió**, amit legtöbben a daganat nagyságának növekedésével azonosítanak). A **biológiai progresszió** az akkumulálódó genetikai abnormitások eredményeként kialakuló dedifferenciációt jelzi. A „low grade", alacsony gradus (Gr. I. és/vagy II.) nem jelenti automatikusan azt, hogy a lézió benignus. A Gr. I. kategória éles határral rendelkező, számottevő mitotikus aktivitás nélküli (IHC!) daganatokra alkalmazható, a határ elmosódása (BAT infiltráció) automatikusan (minimum) Gr. II. daganat besorolást jelent. A WHO ritkán használ benignus természetre utaló kódot, ehhez a Gr. I. daganat (nincs p53 és EGFR overexpresszió, ill. BAT invázió) szerencsés lokalizációja is szükséges (pilocytaer astrocytomák, ill. az ependymomák, valamint a gangliocytomák bizonyos formái).

A központi idegrendszer tumorainak osztályozása nem lezárt, folyamatosan fejlődő terület. Jelenleg ehhez a WHO legutolsó, többször revideált felosztása áll rendelkezésre. Ennek a beosztásnak - a korábbiakhoz képest - ***alapvető, szemléleti újítása az volt, hogy az oly gyakori glioma csoporton belül első alkalommal definitíve elkülönítette a „diffúz" és „körülírt" daganatokat.*** A diffúz megjelölés azt jelzi, hogy a daganat cellularitása centrifugalisan, fokozatosan csökken, sajnos a daganatsejtek igen széles széli zónában keverednek az eredeti elemekkel (neuropil és sejtek). Ez is indokolja, hogy a minták értékelése (különösen intraoperatív vizsgálatokban) a radiológus-, sebész- és pathologus szoros együttműködésével történjen. Fejlett országokban két féle szöveti mintát vizsgálnak: (1) a tumor „core" és (2) a marginális - szélekből származó (BAT) - minta. Ha csak az utóbbi áll rendelkezésre, a gradus megállapítása gyakran nem lehetséges (ezért a pathologust tájékoztatni kell a mintavétel helyéről). A korszerű módszerek (IHC, FISH, PCR, RLGS, stb.) segítenek az infiltráló daganatsejtek felismerésében. Elsősorban a core minták alkalmasak a részletes genetikai, molekuláris vizsgálatokra, melyek eredményei ma már a kezelési sémák kialakítását is megszabják (L. 1p19q deletio és kemoterápia, *vide infra*). A nyomdában lévő, új WHO kötet elengedhetetlenül fontos forrásmű lesz.

Alapvető haladás észlelhető olyan, a kórismét és kezelést egyaránt meghatározó területeken, mint a DNS-metiláció mértékének és a tumor suppresszor gének aktivitásának szöveti detektálása, a promoterek, „enhancer"-ek aktiválása vagy inaktiválása egyes daganatokban, vagy daganat részekben (heterogenitás!). A hypometiláció ugyanolyan jelentőségű, mint a hypermetiláció (retinoblastoma, VHL, astrocytomák, neuroblastomák). Az epigenetikus és szerkezeti gén abnormitások (oncogén overexpresszió, amplificatio [p53, p16/CDKN2 mutációk GBM-ben], transzkripcionális „silencing" epigenetikus metiláció, DNS-javító mechanizmusok [MGMT]) ma már terápiás döntéseket befolyásoló adatok: vitathatatlan, hogy rövidesen az „individuális" daganat-terápia veszi át az eddigi kezelési módok helyét.

3.3.b. Intraoperatív szövettani vizsgálat

A szövet megfagyasztása árán készített cryostat metszet vizsgálatát csak indokolt esetben (pl. eloquens területek tumorainak kiterjedését célzó mintavétel) érdemes kérni, mert különösen kis mintákban az anyag hűtése a későbbi értékelést előnytelenül befolyásolja. Tájékozódó vizsgálatra alkalmasabb a lenyomat (kenet, smear) vagy az ún. „crush" készítmény (kis szövetrészletet két tárgylemez között szétnyomva készítünk kenetet). Az intraoperatív vizsgálat indokolt, ha (*i.*) Váratlan szöveti szerkezetet észlel az operatőr; (*ii.*) Ha a definitív sebészi beavatkozás a kórisme függvénye; (*iii.*) Ha a sebészi határok tumor-mentességét kell tisztázni és (*iv.*) Ha a beavatkozás célja kizárólag a kórisme felállítása (a laesio természetének

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

egyértelmű meghatározása). A cryostat metszetek minősége nem éri el a paraffinba ágyazottakét, ezért ügyelni kell arra, hogy beágyazásra mindig jusson minta! A megfagyott blockot be kell ágyazni, megfelelő jelölés után külön kell feldolgozni („Quality control"). A cytológiai preparátumok („smear"-, és „crush" készítmények) lehetőséget adnak annak eldöntésére, hogy az eltávolított szövet csak reaktív elemeket tartalmaz-e (astrocytosis, reaktív microglia, macrophagok), ami gyakori oedémában, infarctusok körül és sokszor nagyon nehéz feladatot ró a pathologusra. Sokszor a daganatsejtek reaktív elemekkel keveredve találhatók. A kóros erek (endothel- és/vagy capillarisproliferatio) segítenek a neoplasia felismerésében.

3.3.c. Szövettani vizsgálat a műtét után: a végleges pathológiai diagnózist tartalmazó lelet elkészítése

A „College of American Pathologists" (CAP) 2003-ban közzétette az idegsebészeti műtéti anyagok feldolgozására vonatkozó ajánlását (a magyarul 2000-ben megjelent, ezzel foglalkozó általános munkából az idegrendszer feldolgozása hiányzik). Röviden: a CNS biopsiák leletei tartalmazzák a beteg személyi adatait (azonosítók), a klinikai adatokat, a makroszkópos leírást, a szöveti/citológiai ismertetést és a végleges kórismét. Célszerű - úgy, mint az általános pathologiában - ezeket elkülönítő diagnosisokkal és a morfologiai jegyekből levonható terápiás javaslatokkal kiegészíteni. A fentiek közül itt az idegrendszer daganatainak osztályozására helyezzük a hangsúlyt. Ehhez a 2000-ben kiadott WHO beosztás szolgált alapul. Zárójelben tüntettük fel az ICD-O kódokat (Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology).

3.3.1. Neuroepithelialis daganatok

Ide tartoznak a gliomák, a neuronalis daganatok, kevert tumorok, valamint a neuroblastos-, pinealis-, és embryonalis daganatok. A ***gliomák*** leggyakoribb fajtája az astrocytoma csoport, melyen belül kiemelkedően gyakoriak a diffúze infiltráló astrocytomák (az összes primaer agydaganat cca. 60%-a). A központi idegrendszer számos helyén, igen változó életkorban, különböző nemi preferenciával fejlődnek és eltérő növekedési-, differenciálódási- és infiltratív potenciállal bírnak. Biológiai progresszióra hajlamos daganatok, morfológiailag és klinikai lefolyásukban igen különbözőek. Malignitásuk alapján négy csoportba oszthatók (a Gr. I. nem jelent „benignitást"!). Általában igaz, hogy az ***anaplasia*** mértékének megítélésére (a dedifferenciáció fokát emelkedő számok jelzik) a következő morfológiai jeleket használjuk: mag-atypia (durva chromatin, hyperchromasia), nuclearis pleomorphia, (több-magvú alakok), mitotikus aktivitás, sejtdússág (cellularitás), vascularis- és endothelproliferatio (angio-matoid érburjánzás, glomeruloid ér/endothelproliferatio) és necrosis (pseudopalisaddal vagy a nélkül). Az egyes csoportokban észlelhető átlagos ***túlélés*** a sebészet-, diagnosztika és gyógyszeres/sugár-kezelési formák jelentős fejlődése dacára alig javult az elmúlt évtizedekben. WHO Gr. II: 5 év+, WHO Gr. III: 2-5 év (anaplasticus astrocytoma). A GBM (WHO Gr. IV) átlagos túlélése nem haladja meg az 1 évet. A ***Gr. I. daganatok*** (pilocytás astrocytoma bizonyos formái, stb. külön kitérünk). Az astrocytomák mintegy 50%-ában kimutatható SV40 fertőzés (úgy tűnik, hogy „bystander" jelenség), bizonyított, hogy astrocytomák (is) megjelenhetnek radioaktív sugárzás hatására. Számos genetikai zavart ismerünk, melyek astrocytoma kialakulásához vezetnek. Tény, hogy a gliomák, ugyan úgy, mint más humán daganatok, genetikai károsodások akkumulálódásának eredményei, melyek tumor suppressor géneket inaktiválnak, ill. oncogéneket aktiválnak. Ez történhet epigenetikusan és/vagy a genom strukturális szintjén. T a legtöbbet vizsgált gén a p53 (*17p13.1*), melynek inaktiválása egyértelműen szerepet kap a glioma-genezisben. Az „MDM" gén (*12q14.3-q15*) legalább 5 fehérjét kódol (transcriptiós faktorok), ezek közül kettő kapcsolódhat a vad típusú és mutált p53 génhez. Ma már külön említik a ***TP53/MDM2/p21*** útvonalat (a p21 fehérje a cyclin komplex gátlása révén G_1/S fázis stopot okoz). Ez az útvonal, ill. hibái tagadhatatlanul alapvető(ek) a glioma-genezisben. Elsősorban a TP53 fehérjét kódoló p53 gén GC>AT mutációi említhetők, melyek többsége CpG helyekre lokalizálódik. A CpG dinukleotidok relatíve ritkák a genomban, valószínűleg azért, mert a methyl-cytosin deaminatiója révén könnyen thymidinné alakul, mutációs rátája az átlagos értéket akár 50x meghaladhatja. Az ún. CpG szigetek GC tartalma mintegy 50%, nagyságuk 200 bp és több kb között változik, számuk a humán genomban 29000-45000 közé esik és promoterek, enhancerek, valamint „karbantartó" („housekeeping") gének expresszióját szabályozzák. A metilált CpG szigetek átlagos száma 600, míg gliomákban 870-2900, ami a metiláció carcinogenetikai szerepére figyelmeztet (Li-Fraumeni syndroma!). Az MGMT fehérje (DNS-javító enzim, gátolja a BCNU hatását) metilációja fokozza a kezelés hatását. A DNS metiltranszferázok 3 formája közül a DNMT1 a CNS embryogenezisében, esetleg az embrionalis daganatok keletkezésében játszik nagyon fontos szerepet. Úgy tűnik, hogy a DNMT1 és DNMT3a, DNMT3b között szinergista kölcsönhatás van, mennyiségük solid daganatokban 2-10x haladja meg az ép szövetekét.

A mai álláspont szerint a DNS CpG helyeinek hypermetilációja elsősorban a más hibák miatt „néma" (gene silencing) gének állapotának konzerválásában és nem az „elnémításban" *per se* (transcriptional silencing of genes) játszik szerepet. A hypomethylació a tumorprogresszióban tűnik fontosnak, a repetitív szekvenciák hypomethylációja fokozza a genetikai instabilitást és a kromoszómális átrendeződéseket. Ma már sokféle módszerrel (RLGS, metiláció-szenzitív PCR, SSCP), tisztázható a metiláció helye és mértéke. Bizonyított, hogy CNS daganatokban a metiláció foka és a chromatin szerkezetének sajátságai összefüggnek (medulloblastomákban *17p11.2* hypermetiláció van a törésponton, astrocytomákban a 17p hypermetiláció allelikus vesztéssel jár). *PNET-ben és bizonyos medulloblastomákban a metiláció mértékével arányosan romlik a prognózis.* Demethyláló ágenseket (5azaCdR) már a klinikai onkoterápiában is használnak. Ez a terület

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

rohamosan fejlődik, mert demetilációval eddig el nem érhető géneket lehet felszabadítani és gyógyszeres kezelés célpontjaivá tenni. 1997-ben azonosították a *10q23.3* locusban található *PTEN* gént (más néven *MMAC*). A különböző glioma sejtvonalak 60%-ában észlelték a gén mutációját (anaplasticus astrocytoma: 29%, anaplasticus oligodendroglioma: 31%, GBM: 72%). A PTEN gén heterozygozitásának elvesztése (LOH) szignifikánsan rosszabb prognózist jelent. A phosphatase-aktivitás a daganat-suppressio új mechanizmusát tárta fel, ma úgy tartják, hogy a PTEN alkalmas lesz „staging" vizsgálatokban. Ugyanakkor számos új, kemoterápiás szer fejlesztése irányul a PTEN gén kontrolljának elérésére.

A magas grádusú astrocytomák genetikai zavarai (többnyire amplifikációk) csaknem mindig érintik a transzmembrán tyrosine kináz, az epidermalis növekedési faktor receptorának (*EGFR*) génjét (7. chromoszóma, az amplifikált gének „double-minute" extrachromosomális elemként jelennek meg). A konstitutíve aktív mutánsok nem „exponálják" az endocytosisukhoz nélkülözhetetlen szekvenciákat, így elmarad lysosomalis degradációjuk. A mutáns EGFR tumorigenicitása tyrosinase aktivitásának függvénye. A mutáns EGFR gátolja az apoptosist (Bcl-X_L downregulation). Kifejlesztettek a mutáns EGFR csonka („truncated") epitópja ellenes monoclonalis antitesteket, melyek glioma-kezelésre alkalmasak. Ennek jelentőségét támasztja alá, hogy EGFR amplifikáció és „overexpresszió" a GBM-ek cca. 30%-ában megtalálhatók. Még tartja magát az elképzelés, hogy a *de novo* kialakuló (primaer) GBM-genezis meghatározó, iniciáló lépése az EGFR amplifikáció/overexpresszió (a tumorok ~ 60%-ában). Ezzel egyidőben a 10-es chromosoma vesztése figyelhető meg. Az EGFR amplifikáció ugyanolyan gyakori a *10q23* lokalizációjú *PTEN/MMAC1* gén mutációja és delációja mellett, mint a nélkül, de típusosan együtt jár *CDKN2A* delécióval. Valószínű, hogy az astrocytomák kialakulása az EGFR károsodás mellett a retinoblastoma gén (RB) sejtciklus-szabályozó funkció-zavarának is függvénye. Az EGFR és p53 gének károsodása a gliomagenezis különálló molekuláris útvonalait jelentik. Az **astrocytoma →AA → GBM** progressio p53 mutációval kezdődik (secundaer GBM). A 19q allelikus vesztése a magas gradusú astrocytomák mintegy 40%-ában figyelhető meg. Feltehetően egy, a *19q13.3* régióban található, tumor suppressor gén áll a folyamat hátterében. Lényeges és ma már pontosan vizsgálható a *22q* LOH, ami bármilyen grádusú astrocytomában előfordulhat (az összes astrocytaer daganat ~30%-ában).

Az astrocytomákra általában jellemző a daganatsejtek GFAP pozitivitása, parenchymájukból (neostroma) hiányzik a collagen, reticulin és fibronectin (ezek mind rutinszerűen detektálhatók IHC-vel). A cytokeratinok egy része keresztreakciót adhat GFAP-vel, ezért tanácsos a CAM5.2 antitest használata. Gyakori, hogy egy daganaton belül idővel apró, anaplasticus, GFAP negatív sejtcsoportok jelennek meg. Ez GBM-ben adenoid jelleg társulásával járhat. Ezek a focusok, minden bizonnyal, új, neoplasticus astrocyta klónokat tartalmaznak, melyek addicionális genetikai károsodását a10q területében megjelenő LOH igazolja. Az anaplasia fokozódása (biológiai progresszió) sokszor PDGFR overexpresszióval társul, ritkább a PDGFRA amplifikáció. Relatíve sokat tudunk már azokról a molekuláris mechanizmusokról, melyek az astrocytoma-invázióért felelősek. Számos olyan molekula ismert (collagen type IV., fibronectin, laminin, fibronectin, vitronectin), melyek az ép basalis lamina alkotói, IHC-vel kimutathatók. A BL disruptió alapvető szereppel bír a daganatsejtek terjedésében.

Az astrocytomák sejtjei képesek migráció-gyorsító ECM subsztrátok, ill. proteolyticus enzimek-, valamint migratio-aktiváló fehérjék (tenascin) szintézisére. Az astrocytomák szöveti jellemzésében, ill. grádusuk meghatározásában kulcs-szerepet kap igen kifejezett angiogén-potenciáljuk. A neovascularisatio, érújdonképzés egyik útja a praeformált capillarisok endotheljének „bimbózása", ill. az erek újra-modellálása, amiben simaizom- és pericyta elemek vesznek részt („recruitment").

A glioma-angiogenesisben endothelsejt receptor tyrosin-kinázok vesznek részt: *VEGF* receptor-1, VEGF receptor-2, Tie-1, Tie-2, PDGF receptor-β, c-met és különböző integrinek (pl. *avβ3*). Az alapvetően fontos VEGF szintézisét jelentősen fokozza a hypoxia, ennek jelei jól láthatók szövettanilag is. A VEGF szintézisét/aktivitását gátló antisense nucleotidok terápiás kipróbálása kísérleti stádiumban van. A VEGF IHC-vel és PCR-al detektálható, csakúgy, mint az astrocytomákban (gliomákban) változatos mértékű apoptosist reguláló fehérjék (CD95, [Fas/APO-1 - „halál gének" és ligandjaik] az antiapoptotikus Bcl-2 család). Az apoptosis index prognosztikai értéke még mindig vitatott. Lényeges, hogy a sugárkezelés daganat-kontrolláló hatása apoptosis útján valósul meg (a sok apoptotikus alak alapján a vizsgálónak gondolnia kell a korábbi kezelés hatására!).

A gyógyszerekre adott válaszreakciók szabályozásában nagyon fontosak - az IHC-vel ugyancsak láthatóvá tehető - caspase enzimek és a gyógyszerek molekuláit a sejtekből „kipumpáló" p-glykoprotein. A gliomák gyógyszer-rezisztenciájában fontos még a DNS-hibákat javító O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase (AGT). Ez az enzim képes kijavítani a nitrosoureák és „DNS cross-linking" ágensek okozta genomikus sérüléseket és ezzel „megmenteni" a daganatsejteket az apoptotikus sejthaláltól. Az AGT depleciót előidéző gyógyszerek (Pl. O^6-benzyl-guanine) javítják a BCNU, CCNU, ACNU terápiás hatékonyságát. Vannak gyógyszerek (temozolomid, dacarbacin), melyek alkyláló hatásuk mellett AGT depléciót is indukálnak. A glialis daganat-keletkezés folyamatának megértésében nagyon fontosak azok az embryologiai tanulmányok, melyek számos, bipotenciális (O-2A, oligodendrocyte-type-2 astrocyta progenitor), ill. tripotenciális (GRP = „glial-restricted" precursor) előalakok jelenlétét tisztázták. A neuron-genezisben a neuron-restricted praecursorok (NRP sejtek) glia-elemekké nem alakulhatnak, de az idegelemeket tartalmazó daganatok keletkezésében biztos szerephez jutnak. Sajnos egyelőre meglehetősen távol vagyunk attól, hogy minden praecursort ismerjünk, ill. ezek differenciációját terápiás célból befolyásoljuk.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.1.1. Diffúz astrocytomák (9400/3).

A korábbi WHO kiadványokban „astrocytoma" szerepelt. Alapvető változás az, hogy a felnőttkori, diffúze növekvő (bármennyire is jól differenciált) astrocytomákat el kell különíteni a pilocytás astrocytomától (más életkor, körülírt megjelenés, eltérő lokalizáció és biológiai viselkedés). A diffúz astrocytomák előfordulása 30-40. év között a leggyakoribb, a ffi:nő arány 1.18:1. A frontalis és temporalis lebenyekben a leggyakoribbak, de nem ritkák az agytörzsben és a myelonban sem. A CT képeken elmosódott határú, alacsony denzitású, nem halmozó térfoglalás látszik. T1 súlyozott MR képeken hypodenz, T2-súlyozott képeken hyperdenz a daganat okozta laesio. A gadolinium halmozás fokozódása a daganat ***biológiai*** progresszióját jelzi. Makroszkóposan határuk elmosott, gyakorta látszólag destrukció nélkül nőnek, sokszor cysticusak (focalis szivacsszerű megjelenés). Lehetnek gelatinózusak, nem ritka a gócos meszesedés. Szövetileg jól differenciált astrocyták laza alapállományban. A sejtsűrűség mérsékelt, mitosisok hiányoznak (1 mitosis nem jelent AA-t!). Necrosis és/vagy érburjánzás ezzel a diagnosissal nem egyeztethető össze! A nestin és peripherin IHC segít a precursor sejtek azonosításában, NF (neurofilamentumok) daganaton belüli törmeléke az infiltráció mértékét jelzi. A normális cytogenesis során a gliasejtek korán elveszítik vimentin pozitivitásukat, ez a tumoros transzformáció eredményeként újra megjelenik. A vimentin dekoráció nem pathognomikus, de kiváló indikátora a megfelelő technikának (adequat kezelés során nem vész el az „immunogenicitás"). A diffúz astrocytomákra jellemző, hogy a sejtek kisebb-nagyobb csoportokban láthatók (szemben a reaktív astrocytosis egyenletes sejteloszlásával), kevés köztük az aktivált microglia és habos macrophag (az utóbbiak jól látszanak CD68 IHC-vel), a finom nyúlványok GFAP-t tartalmaznak. A Scherer féle másodlagos jelek diagnosztikusak lehetnek: perivascularis rendeződés, perineuronalis satellitosis, subpialis terjedés (a Lenhossék féle peridymát a daganat-sejtek penetrálják) és a fehérállomány kötegei (van Gieson festéssel feketék!) mentén terjedés. Gyakori a perivascularis lymphocytás beszűrődés (cuffing).

3.3.1.1.a. Fibrilláris astrocytoma, GII. A cerebrumban diffúz; fiatalokban, az agytörzsben lehet körülírt. Kis és nagy astrocytaer alakok, csillag alakú és pilocytaer (pilus = hajszál), trianguláris, kerek formák, diffúze vagy csoportokban. A fibrilláris mátrix GFAP pozitivitása arányos a differenciáltsággal, a kis, kerek sejtek, kevés cytoplazmával GFAP negatívak. A vimentin+ sejtek sokszor GFAP negatívak. Gyakori a nuclearis S-100 dekoráció, ennek nincs prognosztikai jelentősége. A Leu-7 pozitivitás nem pathognomicus. Esetenként kalcifikáció látható, gyakoriak a microcysták. Vascularis proliferáció nincs, a tumorban „rekedt" alapelemek relatíve épek (neuronok). Az oszlási frekvencia (LI <1%) korrelál a prognózissal. A **GII** progressiója gyakori (GII⇒AA [**GIII**]⇒GBM [**GIV**]). A fibrilláris és protoplasmaticus forma keveredhet.

3.3.1.1.b. Protoplasmaticus astrocytoma, GII. Tiszta formájában ritka, a sejtek nyúlványai rövidek, eloszlásuk egyenletes, köztük eosinophil, fibrillum-mentes mátrix gyakori microcystás átalakulással. A cellularitás alacsony, a mucoid „degeneratio" és microcystás átalakulás gyakori, a GFAP reaktivitás gyenge. Statisztikai adatok szerint általában 6 éves fennállás (epilepszia) után manifesztálódik a fronto-temporalis régióban. A Mib-1 LI< 1%. A TP53 mutáció előrejelzi progresszióját (GII.→GRIII. → GBM).

3.3.1.1.c. Gemistocytás astrocytoma, GII. Nagy, angularis-globoid, egynemű, eosinophil, hyalin-szerű cytoplasmájú, excentricus magvú, a perikaryonban és nyúlványokban GFAP pozitív sejtekből áll, melyek az összes sejt minimum 20%-át jelentik. A nucleolus gyakorta prominens. A túlnyomórészt gemistocytákból álló „tiszta forma" ritka, **GII**-nek felel meg, a Mib-1 LI általában <4%. Előfordul ennél magasabb érték is, de ez nem változtat a gradus értékén, követése javallt (gadolinium MRI). Minden astrocytoma típus tartalmazhat gemis-tocytákat, sőt metaplasia eredményeként GFAP-t termelő (!) porc is megjelenhet bennük. A valódi gemistocytákat (relatíve hosszú, GFAP+ nyúlványok) el kell különíteni az OGDG-ra jellemző, sokkal kisebb mini-gemistocytáktól („eosinophil crunchies"), és a ganglionsejtes daganatoktól (synaptophysin negatívak)!

3.3.1.1.d. Anaplasticus astrocytoma, GIII (9401/3). Az alacsony gradusú astrocytomák biológiai progressziója (anaplasticus astrocytomává alakul, „AA genezis") a 9p, 13q allelikus veszteségével, ritkábban 12q amplifikációval jár. Úgy tűnik, mindez egy, kritikus sejtciklust szabályozó komplex-el, mint „végső közös úttal" kapcsolatos. Ez a ***p16/p15/CDK4/CDK6/RB*** útvonal (részleteket az onkogenetikai kézikönyvek bőséggel tartalmaznak). Gyakran diffúze infiltráló, fibrilláris vagy gemistocytaer astrocytoma progresszív anaplasiája eredményeként, hozzávetőleg 10 évvel korábban jelentkezik, mint a GBM, az átlag életkor 41 év. CT: elmosott határú, alacsony denzitású laesio, a Gr. II. tumorokkal szemben jellegzetesen halmoz, de a GBM-re típusos „ring enhancement" hiányzik. MR képe átmenet a GII és GBM között; gyakran hypodens, a T1 jel alacsony intenzitású, a T2 heterogén. A foltos, fokozott halmozás csaknem pathognomicus (fordítva nem igaz: „non-enhancing" diffúz astrocytomák 40%-ában lehet anaplasticus tumort találni!). Fokozott cellularitás, nuclearis és cytoplasmaticus pleomorphismus, hyperchromasia, anisonucleosis, gyakori mitosisok, regionális heterogenitás jellemzik. A microvascularis proliferáció (**nem** az ún. glomeruloid *endothel proliferatio*!) a legjelentősebb prognosztikai jel. Diffúze infiltrál, a cortexben sokszor perineuronalis satellitosissal (Scherer féle secundaer jel). A celluláris aggregátumok *clonogen subpopulációk* (nuclearis pseudo-inclusiók, többmagvú alakok, abnormis mitosisok) propagációjára utalnak.

3.3.1.1.e. Glioblastoma, GIV (9440/3) Gyorsan növekvő, anaplasticus astrocytaer daganat gócos necrosissal és endothelproliferációval. A primaer GBM *de novo* alakul ki, a *másodlagos* forma a diffúz astrocytomák valamelyikében lezajló progresszió eredménye, talán valamelyest kevésbé malignus, de ez máig nem eldöntött kérdés (a primaer és

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

secundaer GBM elkülönítése Scherer nevéhez fűződik [1940]). CT/MRI: jellegzetesen halmoz, a centralis necrosist halmozó gyűrű övezi, a BAT-ban alacsony denzitású oedema látható. A T1 súlyozott képeken alakja szabálytalan, a gyűrű nem az infiltratio kiterjedését jelzi! T2 súlyozott képeken a széli rész határa elmosott és átfedésben van az oedémával. A tömeghatás jelentős mértékben oedema eredménye. Makroszkópos határuk megtévesztően élesnek tűnhet (demarcatio), *post mortem* vizsgálatok igazolták, hogy ilyen esetekben a fő tumor-tömegtől igen távol (több cm) már infiltráló sejtek vannak. Az életképes szövet szürke vagy vörhenyes, a necrosisok sárgás-fehérek. Recidív és főleg kezelt daganatokban a nuclearis pleomorphismus még kifejezettebb, sok az apoptosis. Sugárhatásra endarteritis jelenik meg, az erek thrombosisa pseudopalisad-mentes, ún. geographicus necrosist (infarctus) okoz. A nagy, ischaemiás elhalások a primaer GBM jellemzői. Gyakoriak a vérzések és pseudocysták. Cytologiailag extrém változatosság jellemzi („multiforme"). Ismerjük ún. adenomatoid- és kissejtes variánsát, ezekben a GFAP sokszor negatív és paradox („bizarr" cytokeratin reaktivitás jelenik meg. A keresztreakció CAM5.2 antitesttel kizárható. Diagnosztikus értékű a microvascularis- és endothelproliferáció, valamint a kerítéslléc-szerűen rendeződő sejtekkel (pseudopalisad) övezett necrosis. A GFAP pozitivitás focalisan változó, gyakori a vimentin- és nestin expresszió, ritkábban jelentkezik ubiquitin dekoráció. A proliferációs markerek prognosztikai jelentősége vitatott, az aneuploid (különösen a hypertriploid) DNS tartalom sokszor kedvezőbb lefolyás mellett szól. A Mib-1 LI többnyire >5-10%. Előfordulnak PAS+, α-1-antichymotrypsin pozitív nagy sejtek (histiocytaer eredet?) és lipidizált formák is. A GBM sokszor terjed a corpus callosumon át (pillangó tumor), a radiatio optika, commissura anterior vagy a fornix mentén. Csont és érinvasio extrém ritka, noha a perivascularis terjedés jellemző („Virchow-Robin" terek). Nem ritkán (2-7%) multifocalisak, sokszor bizonyíthatóan polyclonalisak. A jellegzetes TP53 mutációkat, az EGFR amplifikációt és a 17p LOH jelenséget említettük. Az MDM2 amplificatio/overexpressio a p53 által szabályozott növekedés-kontroll alól „jelent menekvést". Az összes GBM legjellemzőbb cytogenetikai aberrációi közé a *10p*, *10q23* és *10q25-26* locusokon detektálható LOH sorolható. A *10q23.3* lokalizációjú PTEN gén mutációja mintegy 30%-ban mutatható ki. Gyermekkori GBM-ben az *EGFR* amplificatio 6%-ban a *CDKN2A* deletio 19%-ban fordul elő, az *MDM2* amplifikáció hiányzik. Az **óriássejtes GBM** (**9441/3**) bizarr, sokszor multinucleáris sejtjeiben (sarcoma *monstrocellulare sec. Zülch*: gyakran >500 μm-es sejtek) megfigyelt genetikai aberrációk a secundaer GBM-hez hasonlóak. A *TP53* mutáció 75-90%, *PTEN* mutáció 33%. Hiányzik az EGFR amplifikáció/overexpresszió és a homozygoticus p16 deletio. A stromában tömeges a reticulin, emiatt tömöttek, határuk sokszor éles. A GFAP + sejtek aránya változó, de mindig megtalálhatók. A **Gr. IV.** ellenére prognózisa esetenként kedvezőbb, mint a „szokványos" GBM-é, amit az infiltratio relatív hiánya magyarázhat, hiszen a Mib-1 LI a két csoportban hasonló (5-10%).

3.3.1.1.f. Gliosarcoma és sarcoglioma (9442/3) Gr. IV. A gliosarcoma az összes GBM cca. 2%-a, gyakoribb férfiakban, az átlagos életkor 53 év (40-60 év). Gyakorisági sorrendben temporalis-, frontalis-, parietalis- és occipitalis daganatok. Angiographia alapján kevert, duralis-pialis érellátásúak. Ha túlteng a sarcomatosus komponens, a homogénen halmozó, körülírt daganat meningeomával téveszthető össze. *Gliosarcomában* a glioma autochton mesenchymalis, elsősorban perivascularis elemei (simaizom, pericyta) transzformálódnak sarcomává (SMA+). *Sarcogliomában* primaer meningealis sarcoma (fibrosarcoma) növekedése indukál igen excesszív reaktív gliosist, ebből fejlődik a glioma és alakul ki a 2 komponensű daganat. A genetikai eltérések között leggyakrabban 7-es chromoszóma nyerés, 10 és 17 chromosoma vesztés, a 9p deletiója, a 3. chromosoma szerkezeti abnormitásai, *TP53* és *PTEN* gének mutációja fordul elő. Az *EGFR* elváltozásai hiányoznak. CGH és FISH vizsgálatok arra utalnak, hogy a glialis és sarcomatosus komponensek közös praecursorból származnak. Ugyanakkor a FVIIIrAg és SMA IHC vascularis eredet mellett szól. Nagy klinikai tanulmányok nem bizonyították a gliosarcoma kedvezőbb prognosisát, a Mayo Clinic protokollja szerint kezelése egyezik a GBM-el. A gliosarcomától el kell különíteni a fiatalokban ritkán megjelenő, ismeretlen histogenezisű, reticulinban és kollagénben igen gazdag „gliofibromát" (desmoplasticus astrocytoma).

3.3.1.1.g. Körülírt astrocytomák

3.3.1.1.g.i. Pilocytás astrocytoma, GI (9421/1). A központi idegrendszer bármely területén előfordulhat, gyakran cysticus, muralis nodulussal, lassan nő. Általában az első 2 évtized daganata, a két nemben egyforma gyakori, 50. év felett ritka. Lokalizációja alapján alcsoportokra osztják: *opticus glioma*, a *chiasma és hypothalamus* gliomája, *thalamus glioma*. Előfordul hemisphaerialisan és infratentorialisan („*cerebellaris astrocytoma*"). Nem ritka spinalis formája sem. Utóbbit, stereotaxiás biopsiában, néha nem lehet morfológiailag elkülöníteni a syrinx környékén gyakori, reaktív, Rosenthal rostokban és EGB-ben gazdag reaktív gliosistól. Ebben segíthet a radiológia: a tumor a gerincvelő fusiform, halmozó duzzanatával jár. A nagyméretű, agyalapi daganatok eredete sokszor nem tisztázható, mivel ezekben jelentős intraventricularis komponens lehet jelen. CT/MR képe: élesen körülírt, egyenletesen halmoz. A calcificatio általában ritka, ha van, akkor viszont extrém fokú lehet. A jellegzetesen elasticus rostokra kicsapódó calcium-sók von Kóssa-, a ferri-vas Berlini kék reakcióval („Prussian blue") mutatható ki. Az érzékeny képalkotó eljárások infiltratio mellett szólhatnak, tisztázásra szorul, hogy a T2 hyperintenzitás kialakulásában a tumor-, az oedema- és a Waller féle secundaer degeneratio milyen szerepet játszanak. A nagy oedema a vassal impregnált erekkel bíró formában jellemző. Makroszkóposan körülírt, lágy, szürke. A cysta szembeötlő lehet, áttűnő bennékkel. A genetikai predisponáló faktorok közül az NF1 (17q11.2) emelendő ki, a pilocytaer daganatokban gyakori a 17q allelikus vesztése. Sporadikus formájában, paradox módon, az NF-1 gén „up-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

regulációját" észlelték. A gliomák többi, jellegzetes és gyakori genetikai abnormitásai pilocytás tumorokból hiányoznak, ami a differenciális diagnosisban segíthet. Típusosan hajfonathoz hasonló aggregátumokba rendeződő, általában GFAP pozitív compact sejtcsoportok mellett, laza-spongiosus területek láthatók: *bifázisos kép*. A spongiosus részekben kis sejtek láthatók küllő-szerű, tömeges GFAP-t tartalmazó nyúlványokkal. Sokszor látható perinuclearis halo (OLCs). A többmagvú sejtek leírására sokszor használják a „pennies on a plate" leírást. Diagnosztikus értékűek a Rosenthal rostok és az eosinophil granularis testek (EGB). Az utóbbiak α-1-antitrypsin és α-1-chymotrypsin pozitívak. Betörhet a subarachnoidealis térbe, de ez nem malignitás jele. A Mib-1 LI 0-3.9% között mozog. Mikroszkópban valamelyes infiltratio (NF IHC!) és ennek következtében incorporált neuronok láthatók - ezt el kell különíteni gangliogliomáktól! Nem ritka az ún. *regresszív atypia*, ezt nem szabad progresszió jeleként értelmezni. A WHO kötet megjelenése óta egyértelművé vált, hogy létezik valóban infiltratív (WHO Gr. II.) „diffúz" formája is, sokszor az alsó agytörzs (pons) daganata, prognózisa kedvezőtlenebb, míg a cerebellaris diffúz formák műtét utáni kilátásai nagyon jók. *Infantilis típusa* suprasellaris elhelyezkedésű, 3 év alatt jelentkezik, extenzív mucoid transformatio, magas Mib-1 LI és agresszív viselkedés (sinusok-, csont infiltratiója) jellemzik. Az ún. anaplasticus pilocytás astrocytoma gyakorta a szokványos pilocytás tumor sugárkezelése eredményeként (gyakorlatilag ez műhiba) után alakul ki, de ritkán, radiatio nélkül is létrejöhet a *sui generis* anaplasticus forma. Az utóbbi keltheti Alexander betegség gyanúját (tömeges, perivascularis Rosenthal rost), ezt genetikai és radiológiai vizsgálatokkal lehet kizárni vagy bizonyítani. NB. A pilocytákra specifikus, pathognomikus IHC marker nem ismert. A Mayo Clinic & Foundation protokollja szerint a harmadik recidíva műtéte előtt nem adnak sugár- vagy gyógyszeres kezelést. Az anaplasticus variánsból kialakuló GBM irodalmi ritkaság. A közelmúltban közöltek 18 olyan esetet, melyekben monomorph, pilomyxoid kép mutatkozott, jellemzően néhány hónapos gyermekekben. A kifejezett vascularis proliferatióval, 4/18 esetben necrosissal, 4% körüli Mib-1 LI-vel, Rosenthal rostok-, EGB-k hiányával leírható esetek prognózisa kedvezőtlenebb volt (progresszió nélküli 1 éves fennállás 38.7%, a változó hosszú követés során 6/18 beteg meghalt, 12/18 beteg betegségével élt). A pilocytás astrocytoma elkülönítő diagnosisai között gyermekekben az ependymoma, medulloblastoma, haemangioma cavernosum jelenthet - elsősorban radiológiai - problémát.

3.3.1.1.g.ii. Subependymalis, óriássejtes astrocytoma, SEGA (9383/1. Lassan növekvő Gr. I. daganat, legtöbbször valamelyik kamra falával függ össze, típusos esetben fibrillaris, microcysticus mátrixba ágyazott glialis tumorsejtek alkotják. Legtöbbször sclerosis tuberosa (autosomalis, domináns „multisystémás" rendellenesség) része. Pathognomicus genetikus aberráció a sporadikus formában nem ismert. A sclerosis tuberosa gén locusok (*TSC1*: 9p, *TSC2*: 16p) ebben a betegségben, a daganatokban is mutáltak, a TSC2-ről feltételezik, hogy a daganatokban tumor suppressor szerepe van. Az oldalkamrákban subependymálisan kalcifikáció, „gyertyacsepp" megjelenésű proliferáció látszik. Mindkét nemben, bármely életkorban előfordul. CT/MR: élesen körülírt, nodularis, nem halmozó laesio. Előfordul calcificatio és vérzés. A spinalis formák excentrikusak, ez elkülöníti őket a centralisan jelentkező, spinalis ependymomáktól. Isomorph magvú sejtek csoportjait látjuk sűrű, fibrillaris matrixban, ritkák az oszlások (Mib-1 LI< 1%), a sejtkép subependymalis gliára hasonlít. Ezekkel keveredve nagy, fusiformis vagy pyramidális alakú, üvegszerű, „hyalinos" cytoplasmájú alakok láthatók. A tumor gazdagon vascularizált, az ECM típusosan microcystikus néha extenzív, centralis calcificatio észlelhető. Gemistocyták és perivascularis rozetták előfordulhatnak. A GFAP lehet negatív, neuron-specifikus enolase (NSE) és neurofilamentum asszociált protein (NF), és beta-tubulin a sejtnyúlványokban-, synaptophysin a nagy sejtekben pozitív. A sporadikus forma prognózisa jó, azok a daganatok, melyekben subependymalis gliasejtek ependymalis elemekkel keverednek (CK pozitív sejtek) Gr. II. „viselkedésűek".

3.3.1.1.g.iii. Pleomorph xanthoastrocytoma GI-II, (9424/3) Bizarr, zsírnemű anyagokat tároló óriássejtekben és reticulin rostokban gazdag, ominózus szöveti képű, kedvező lefolyású, fiatalkori, superficialis, általában a menix-el összefüggő (meningo-cerebralis) tumor. Fokozott mitotikus aktivitás (5 vagy több oszlás/10 HPF) és/vagy necrosis megjelenésekor a WHO a „PXA anaplasticus tulajdonságokkal" elnevezést javasolja. Kerülni kell az „anaplasticus PXA", ill. a „WHO Gr. III." elnevezéseket! CT és MR vizsgálattal halmozó muralis nodulus látható superficialis cystában, az oedema nem jelentős, okozhatja a calvaria elvékonyodását, a meszesedés ritka. Általában éles határú, lágy, a cysta tartalma fehérje-dús. Intraoperatív készítményekben a bizarr cytologia miatt GBM-el téveszthető össze. A GFAP tartalom változó, az S-100 dekoráció sokszor intenzív. Gyakori, hogy neuron-markerekkel (NF és synaptophysin) pozitív reakciót kapunk. Egy esetben AT/RT kialakulását észlelték típusos PXA-ban. Posztoperatív lefolyása általában irradiatio nélkül is kedvező, de ritkán recidivál! Bizonyított malignizálódása (GBM transformatio) kb. 15%-ban (sokszor recidívákban, vagy besugarazott esetekben) fordul elő. Ilyenkor GBM-ként kezelendő, egyébként az elsődleges kezelés sebészi.

3.3.2. Oligodendroglia eredetű daganatok

Mindenek előtt hangsúlyozni kell, hogy ezek a daganatok „ismeretlen" eredetűek: józan logika szerint a terminálisan differenciált oligodendrogliából nem származhat daganat! Történetileg mikroszkópos megjelenésük alapján kapták nevüket, ma sem rendelkezünk olyan markerrel, ami humán diagnosztikában, ezekben a daganatokban, pathognomicus információt adna. Lényeges, hogy az ebbe a csoportba tartozó tumorok genetikai sajátságai eltérnek az astrocytaer daganatokétól. Általában hemisphaerialis tumorok, az összes gliomák 5-18%-át adják, a bizonytalanság magyarázata a diagnosztikus kritériumok szubjektív értelmezése. Jellegzetes a dróthálószerű (chicken wire) capillarisatio, calcificatio, a sejtmagok körül

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

optikailag üres halo (fixálással összefüggő artefactum), esetenként - invazív jellegük ellenére - látszólag éles határ, compact csoportosulás és satellitosis jellemzi őket. Kb. 50%-ban GFAP pozitivitás (nem a reaktív astrocytákban!), minigemistocyták, gliofibrilláris oligodendrocyták (GFOCs) láthatók.

3.3.2.1. Oligodendroglioma, GII (9450/3). A felnőtt kor hemisphaerialis daganata. Jól differenciált, diffúze infiltráló, mikroszkópban oligodendrogliára emlékeztető sejtekből áll. Számos kísérlet történt arra, hogy az oligodendrogliomákat, radiológiai, morfológiai alapon grádusokba csoportosítsák. Ma prognosztikailag 2 csoportot különítünk el: Gr. II. = differenciált- és Gr. III. = anaplasticus ODGG. A frontalis lebenyben, a cortico-medullaris junctióban a leggyakoribb, de leírták az agytörzsben, kisagyban, leptomeningealisan és spinalisan is. CT képen hypo- vagy isodenz, jól körülírt, gyakori a mészlerakódás. A T1-súlyozott képeken hypointenz, T2-súlyozott felvételeken hyperintenz, a perifocalis oedema enyhe. A daganatban kialakuló vérzések és/vagy cysták miatt megjelenése lehet heterogén. Makroszkóposan jól definiálható szürkés-vörhenyes („rózsaszín"), a kiterjedt mucoid „degeneráció" miatt sokszor gelatinózus, „transparens" metszlappal bír. A vérzések és cysták gyakoriak, sokszor felismerhető az infiltrált cortex és a meszesedés. Mikroszkópban meglehetősen isomorph magkép, duzzadt, oedemás cytoplasma (lépes méz szerkezet) található. A lassan fixált területeket perinuclearis halo jellemzi (A görög szó, halo, a nyomtató lovak által követett kört jelenti). Az erek vékony falúak, sokszor egyenesek, derékszögben ágaznak (geometrikus vagy drótháló vascularisatio, CD31 és CD34 IHC-vel szinte esztétikus kép). A kifejezett anisonucleosis, hyperchromasia, nuclearis atypia és egy-egy mitosis még megfér a II-es gradussal, de a szembeötlő capillaris proliferatio és necrosis a Gr. II. progresszióját (Gr.II.→Gr. III.) jelzi, ami ebben a daganatban a legmagasabb gradus). Nem ritka, hogy egy különben differenciált és jórészt isomorph OGDG-ben, kisebb gócokban, magas sejtsűrűség, kifejezett hyperchromasia jelenik meg (nem indokolja a gradus „emelését"). A halo képződés gyorsan fixált anyagokból és beágyazott fagyasztott blockokból hiányzik! Relatíve sokszor látunk kis gemistocytákat, melyek GFAP-t tartalmaznak: mini- vagy microgemistocyták. Előfordulnak pecsétgyűrű-sejtek (signet-ring) és eosinophil granuláris alakok. A microcalcificatio gyakori, de nem pathognomicus. Sokszor találunk extracellularis mucint, a cytoplamicus nyákot tartalmazó sejteket korábban „mucocytáknak" nevezték. Az ODGG növekedését Scherer féle secundaer jelek kísérik (*vide supra*). A leptomeningealis invasio desmoplasticus reakciót provokálhat. Ritka, de hasznos jel a magok rhythmicus sorokba rendeződése (nuclearis palisad). IHC-vel S-100 és anti leu-7 (HNK1, CD57) dekorációt észlelünk. A minigemistocyták és GFO alakok GFAP tartalmát EM vizsgálatok is megerősítették, a GFAP perinuclearis „labdacs" formájában látszik. Vimentin jelen lehet (kedvezőtlen prognosztikai jel), de a cytokeratinok negatívak. A sejtkép gyakorta epitheloid (hám-jellegű), különösen centralisan. A keresztreakciók miatt bizonyos cytokeratin-ellenes antitestek (AE1/AE3) álpozitív dekorációt adnak. Az *in vitro* és állatkísérletekben bevált differenciációs antigének (myelin basicus protein [MBP], proteolipid protein [PLP], vagy myelin-asszociált glykoprotein [MAG], stb.) humán anyagon nem használhatók. A Mib-1 LI általában < 5%, az ennél magasabb index kedvezőtlen prognosztikai jel. A BAT infiltrációja NF-el és synaptophysinnel jól detektálható: a daganattal övezett, eredeti neuronalis elemek élénken reagálnak, de figyelembe kell venni, hogy az OGDG-sejtek, cca. 18-20%-ban, synaptophysin pozitívak. Cytogenetikailag jobbára normális, vagy nem-clonalis karyotípus jellemzi. A számbeli eltérések közül a 7-es chromosoma számfeletti jelenléte („gain"), a sexchromosoma és a 22-es vesztése clonalisnak tekinthető. Deléciók legtöbbször az 1p-n és a 9p-n észlelhetők. A 19q leggyakoribb delécióját egy 1.5 megabasis szekvenciát érint a *D19S412* és *D19S596* genetikai markerek között. Az 1p aberrációi (LOH) a daganatok 60-70%-ában jelen van. A 19q és 1p változásainak szinergizmusa feltehetően szelektív növekedési előnyt biztosítanak a daganatoknak. Az *1p34-p35* és az *1p36.3* locusokon „vélelmezett" („putatív") tumor suppresszív gén található. Az astrocytomákkal szemben a 17p vesztés ritka. Mintegy 50%-ban észlelhető az EGFR erős expressziója, de amplifikáció nincs. Ez esetleg auto-, juxta- vagy parakrin növekedési stimulust eredményezhet. A p16 immunreakció hiánya és pozitív p53 IHC rövidebb túléléssel jár. Az 1p allelikus vesztése, különösen, ha egyidejűleg 19q deléció is van, jelzi, hogy a daganat terápia szenzitív (PCV, temozolomide). Az ODGG elkülönítendő centralis neuro-cytomától, clear cell ependymomától, DNT-től, clear cell meningeomától, világossejtes rák áttétektől (PAS, ePAS és EMA segít). Fiatal betegekben pilocytaer astrocytomától is el kell különíteni. A viralis (SV40, JC, BK)- és kémiai carcinogenesis (ENU, MNU) szerepe humán OGDG-ben kétséges.

3.3.2.2. Anaplasticus (malignus) oligodendroglioma, GIII (9451/3). Az előzőhöz képest fokozott anaplasia és mint legfontosabb „malignitási indikátor" necrosis (pseudopalisad nélkül!) látható. A dedifferentiatio (progressio) jelentkezhet focalisan vagy diffúze. Magas nuclearis/cytoplasmaticus (N/C) arány, atypia, fokozott mitotikus aktivitás, vascularis és endothel proliferáció utalnak agresszív viselkedésre. Incidenciája (20-51% az összes OGDG között) nehezen ítélhető meg a kritériumok szubjektív alkalmazása miatt. A betegek átlag életkora 48.7 év. Leggyakoribb a frontalis- (60%), ill. a temporalis lebenyben (33%). A klinikai tünetek nem specifikusak. CT-n és MRI-n heterogén (vérzés, necrosis, cysta, calcificatio), a KA halmozás általános. Ritka a gyűrű-halmozás (ring-enhancement). A necrosis sokszor makroszkóposan is látható. A cellularis pleomorphia kifejezett (a Zülch féle monstrocellularis daganatok egy része ide tartozik). A szöveti/cytologiai megjelenés és a prognosis pontos összefüggései máig tisztázatlanok. Gyakorta tartalmaz „double minute" chromosomákat, ami egyértelműen gén-amplifikációt igazol. Gyakori az 1p/19q deletio, de nem ritka az ezekhez társuló 9p és/vagy 10p deletio sem. A GBM-ben tapasztalható *10q23.3* (PTEN mutáció) anaplasticus OGDG-ben ritka. Ha chromosoma 7 „gain" és 10. chromosoma vesztés egyidejűleg fennáll, akkor az 1p/19q deletio ritka. Úgy tűnik, hogy ezek egy specialis alcsoportot jelentenek, mely hajlamos GBM transformatióra. A daganatok hajlamosak masszív liquorűr invázióra

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

és gyors metastasis képzésre, gyakran mucinban gazdagok (mucocyták). Paradox módon a propagáló sejtek jól differenciáltak, nem anaplasticusak, de a folyamat gyorsan végzetes. Egy másik alcsoportban proto-oncogen amplificatio (EGFR, MYC, MYCN, CDK4, SAS, GLI és REN) figyelhető meg. A medián túlélés 3.9 év, az 5 éves 41%, a 10 éves 20%. A betegek a recidiv(ák) miatt halnak meg, ritkán szisztémás metastasisok, vagy az ún. leptomeningealis oligodendrogliomatosis alakul ki. Úgy tűnik, hogy a gyűrűhalmozás rossz prognosisra és terápia rezisztenciára utal. Ennél pontosabb adat, hogy az 1p deléciót (magában vagy 19q delécióval) hordozó daganatok, az esetek 50%-ában, PCV terápia után teljesen regrediálnak. Ugyan ez derült ki a Temozolomide (TZM) kezelésről is. Ebben az esetben a molekuláris genetika nem csak a klasszifikálást segíti, hanem a kezelés effektivitását is jelzi.

3.3.2.3. Kevert gliomák (9382/3). Az oligoastrocytoma lehet differenciált és anaplasticus (GII-III). A Gr. III. tumorokban necrosis és endothelproliferatio jelzi a biológiai progressiót. Sokan tagadják létét, a konszenzus álláspont szerint eredete úgy magyarázható, hogy ezekben a laesiókban a Mab A2B5 pozitív O2A progenitor sejtek 2-es típusú astrocytákká és galactocerebrosida-pozitív oligodendrocytákká képesek differenciálódni és valószínűleg ezekből származnak a kevert *oligoastrocytomák*. Nagyon lényeges elkülönítésük a „tiszta" astrocytomától, mert az *oligo*-komponens (különösen ha az 1p/19q deletio kialakul) lényegesen kedvezőbben reagál a polychemotherápiára, mint az astrocytaer populáció. Ennél fogva a grádust is az utóbbi szabja meg. Leggyakrabban frontalisan, ill. temporalisan jelenik meg, a férfiak aránya valamivel magasabb, mint a nőké (1.2:1). Gyakoriságuk alig becsülhető, mert sokan csak kivételes esetben (az ún. biphasisos vagy compact formában, amikor a kétféle daganatsejt szinte éles határral elkülönül; juxtapositio) kórismézik és a diffúze keveredő sejttípusokkal jellemezhető daganatokat vagy astrocytomának, vagy OGDG-nek minősítik. A kritériumok is igen változóak. A mai álláspont szerint feltehetően bipotenciális glialis praecursor-sejtekből vagy 1p/19q deletio útján, vagy TP53 mutáció és 17p LOH eredményeként alakulna ki. GFAP és vimentin reaktivitás inkább, de nem kizárólag az astrocytaer elemekben látható, egyes esetekben GFAP negatív elemekben erős CD57 dekoráció jelentkezik. A molekuláris genetika (microdissectio után) mindkét elemben azonos aberrációt (1p/19q deletio) igazolt. A fiatalabb életkor, makroszkóposan totalis resectio és radiotherápia jelentősen javítja a túlélést és ez kedvezően befolyásolható PCV-vel vagy Temozolomiddel

3.3.3. Ependymalis tumorok. Ez a csoport az agykamrákat, ill. a canalis centralist bélelő ependymalis rétegből eredő sejtekből származik.

3.3.3.1. Ependymoma, GII (9391/3). A korábban polaris ependymoglioblastnak nevezett, ma tanycytaként ismert sejtekből származó tumorok. A plexus chorioideusok hámja hasonló, de nem azonos eredetű, ezért daganataik külön csoportba tartoznak. Incidenciájuk a neuroepithelialis daganatokon belül 3-9%. 3 évnél fiatalabb gyermekekben az összes daganat 30%-a ependymoma. Előfordulhat 1 hónapos életkortól 81. évig, a nemek közötti megoszlás egyforma. Legtöbbször a hátsó scalában, gv-ben, majd a lateralis és III. kamrában alakulnak ki, de megjelenhetnek a parenchymában, sőt a neuroaxison kívül, pl. sacralisan subcután, ovariumokban, mediastinumban is. Tüneteik lokalizáció függőek, érthetően gyakran okoznak hydrocephalust. Környezetük és a daganat határai legjobban MRI-vel vizsgálhatók. Gadolinium adása után MR képeken élesen körülírt, változó mértékben halmozó daganatok. Supratentorialisan nem ritka a cysta-képződés, általában jellemző lehet a vérzés és calcifica-tio. Mikroszkóposan diagnosztikus jel az ependymalis rozetta, de ez relatíve ritka. Gyakoribb, hogy perivascularis nyúlványokból álló pseudorozetták alakulnak ki, néha epithelialis jellegű, csőszerű képletek láthatók. Palisad nélküli necrosisok a Gr. II. daganatokban is előfordulhatnak. Immunhistochemiailag GFAP mellett vimentin, nestin, esetenként S-100 és epithelialis membrán antigen (EMA), az anaplasticus tumorokban cytokeratin mutatható ki. Ritkán - más neuroectodermalis tumorokhoz hasonlóan - melanintermelés is előfordulhat. Az ún. c*ellularis ependymomá*kra jellemző fokozott sejtsűrűség önmagában nem jelent magasabb grádust! Ezekben ritkák a pseudorozetták és a valódi ependymalis rozetták hiányoznak.

A különböző variánsok (*vide infra*) következő kiadásba javasolt ICD-O kódja 9393/1.

3.3.3.1.a. Papillaris ependymoma, GII. Elkülönítendő a plexus chorioideusok daganataitól (GFAP versus cytokeratin, S-100, transthyretin [prae-albumin] - az utóbbiak a plexus tumorokban pozitívak). Jól formált papillákat látunk, stromalis-vascularis „tengellyel". A differenciális diagnosisban papillaris meningeoma, papillaris carcinomák metastasiai fontosak.

3.3.3.1.b. Világos-sejtes ependymoma (GII). Oligodendrogliomával és centrális neurocytomával téveszthető össze, el kell különíteni rák-áttétektől, haemangioblastomától. A GFAP és a synaptophysin reakció segít a differenciálásban. Jellegzetesen fiatalokban, supratentorialisan növekszik. A helyes kórisméhez az EM vizsgálat is komoly segítséget jelenthet (cilium, blepharoplastok).

3.3.3.1.c. Tanycytás ependymoma (GII). Változóan széles, variábilis sejtsűrűségű fasciculumok alkotják. A bipolaris tanycyták a paraventriculais régióból nyúlnak a pialis felszínig (Görög, tanyos = nyújtani). Astrocytomáktól kell elkülöníteni, miután a rozetták gyakran hiányoznak, az EM nagy segítség lehet (cilium, microvillusok, zonulae adherentes az ependymalis eredetet igazolják). Ritka formák a lipomatosus-, óriássejtes, vacuolizált, melanoticus és pecsétgyűrű-sejtes ependymoma.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.3.2. Myxopapillaris ependymoma, GI (9394/1). A WHO külön fejezetben tárgyalja, speciális szerkezete, preferenciális lokalizációja miatt, Gr. I. tumor. Lassan nő, az életkor 6-82. év között változik. Egy 298 betegből álló szériában az ependymomák 13%-a tartozott ebbe a csoportba. Fiatal férfiakban jellemző, csaknem kizárólag a cauda-conus medullaris régió tumora, másutt nagyon ritka. MRI képeken élesen körülírt és halmozása miatt csaknem „világít". Kiterjedt cysticus átalakulása és a daganatban lezajló vérzések gyakoriak. Makroszkóposan lobulált, lágy, szürke, sokszor tokkal (pseudotokkal) övezett, általában nem infiltratív. A genetikai adatok anekdotikusak, pathognomicus eltérés nem ismert. Columnaris-cuboidalis sejtek papillaris elrendeződésben, rendszerint ereket tartalmazó kötőszövetes „tengely" mentén. Diastase rezisztens PAS pozitivitás, többnyire GFAP és vimentin reaktivitás jellemző. A kórlefolyás - radikális sebészi kezelés (ami technikailag nehéz lehet) után - kedvező, általában 10 éves daganatmentes túlélés elérhető.

3.3.3.3. Subependymoma, GI (9383/1). Nem azonos a SEGA-val! Incidenciája (az ependymomákon belül ~ 13%) nehezen becsülhető, mert sokszor tünetmentes, véletlen, *post mortem* lelet. Leggyakoribb a IV. kamrában, ilyenkor gyakorta hydrocephalus hívja fel rá a figyelmet. Medullarisan, ritkán extramedullarisan is előfordul. Általában élesen körülírt, lobulált, nem halmoz. A spinalis ependymomáktól eltérően excentrikus, sokszor motoros deficittel jár. Élesen körülírt, tömött, a kamrá(k)ba boltosuló nodulus, mely általában < 2 cm. Isomorph magkép, fibrilláris - esetenként GFAP pozitív - matrix, ritkán ependymalis rozetták (ependymalis komponenssel keveredve a gradus nő, **GII.**) jellemzik. Az oszlások extrém ritkák, microvascularis proliferatio előfordulhat. Ultrastrukturálisan a sejtek ependyma jellegzetességekkel bírnak, nem astrocytaer tumor. Előfordul sarcomatosus formája, melyben vascularis eredetű sejtek, ill. rhabdomyogen elemek találhatók. Sebészi eltávolításuk általában kuratív, a boncolási mellékleletek hamartogen laesiók is lehetnek.

3.3.3.4. Anaplasticus (malignus) ependymoma, GIII (9392/3). Leggyakrabban a hátsó scalában látjuk. Fokozott intracranialis nyomás tünetei kísérik. MRI-n általában halmoz. Emelkedett, sokszor kifejezett cellularitás, szignifikáns mitotikus aktivitás, polymorph sejtek és magok, necrosis, microvascularis proliferáció látható mikroszkópban. Az anaplasia jelei a palisaddal övezett necrosis és a vascularis/endothelialis burjánzás. Ha a hátsó skála daganatában pseudopalisad mentes necrosist találunk, és a fenti jelek hiányoznak, nem szabad az anaplasticus megjelölést használni! Előfordul, hogy eredete csak EM-el tisztázható, immunprofilja az ependymomákéval egyezik, de a GFAP dekoráció csökkent. Egyértelmű, megbízhatóan reprodukálható genetikai aberráció nem ismert. Jellemző a gyors recidíva. A prognosztikusan egyértelmű jelek értékelésében az irodalmi adatok eltérőek. Érthetően nagy jelentőségű az életkor és a lokalizáció. A pozitív liquor cytologia (10-15%) rossz prognózist jelez, metastasisok klinikailag 1-3%-ban mutathatók ki. Postoperatíve extraneuralis áttétképződés is előfordul. NB. Az ependymoblastomát nem szabad a malignus ependymomával keverni - az előbbit a WHO az embryonalis tumorokhoz sorolja!

3.3.4. Plexus chorioideus (PlCh) tumorok

A plexus chorioideus eredetű daganatok az új WHO beosztás 4. fejezetébe kerültek, amit a plexus érgomolyait fedő hám sajátságai indokolnak. A daganatok az agykamrák chorioid plexusainak helyén, általában gyermekkorban keletkeznek. 50%-uk az oldalkamrákban, 5%-ban a III. kamrában, 40%-uk a IV. kamrában nő. Mintegy 5%-ban egyidejűleg több kamra plexusából indulnak ki. A liquor-keringés blockja miatt hydrocephalus tüneteivel jelentkeznek. CT/MRI: hyperdenz, halmozó, a kamrafallal intim kapcsolatban lévő növedékek. A papillomák karfiolszerű állománya a környezettől élesen elhatárolódik, a carcinomák infiltratíve nőnek. Cysták, vérzések, a carcinomákban necrosis fordulhat elő.

3.3.4.1. Chorioid plexus papilloma (CPP), GI (9390/0). Benignus, sebészileg kezelhető, papilláris-polypoid daganat, gyakran meszes, sejtjei a szabályos plexus chorioideus sejtjeihez hasonlítanak. Esetenként oly mértékben differenciáltak, hogy a normális plexustól való elkülönítésük nehézséget okozhat. Finom fibrovascularis tengelyen ülő cuboidalis és/vagy cylindriform hámsejtekből áll. Vérzés, cysticus átalakulás előfordulhat, necrosis nincs,a Mib-1 LI: 1-2%. *Oncocytás* átalakulás mellett ritkán mucoid átalakulás, melanisatio, tubularis transformatio fordulhat elő. CK pozitivitás, vimentin reaktivitás, 90%-ban S-100 dekoráció látható. Az EMA reakció általában negatív, viszont hasznos, hogy a papillomák jelentős része tartalmaz GFAP+ sejteket, míg a normális plexus negatív. Hasznos diagnosztikus eszköz a transthyretin IHC.

3.3.4.2. Chorioid plexus carcinoma (CPC), GIII-IV. (9390/3). A malignitás minden jele megtalálható (atypia, oszlások, elmosódott papillaris szerkezet, necrosis és invázió). Mib-1 LI: 7.3-60%. *Melanoticus formája* melanint és lipofuscint tartalmaz, ami biológiai viselkedésén nem változtat. IHC: CK, S-100, transthyretin pozitivitás, cca. 20%-os GFAP reaktivitás jellemzi. Az esetek nem elhanyagolható részében solid carcinoma jelenik meg, ilyenkor a diagnosis nagyon nehéz lehet, jelentős segítséget adhat az EM.

A CPP és CPC elkülönítő kórismése szempontjából nagyon lényeges a plexus chorioideusok villosus, bilateralis (oldalkamrák) hypertrophiája, ami secretoros hydrocephalussal jár. Áttéti carcinomák felismerésében hasznos a HEA125 és BerEP4 antitestek használata. Saját tapasztalataink megerősítik, hogy plexus daganatokba a synaptophysin pozitív (vannak ellentétes adatok is).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.5. Ismeretlen eredetű neuroepithelialis daganatok

Egyértelmű neuroepithelialis természetük, jellegzetes növekedési módjuk, de pontos histogenesisük ma is tisztázatlan. Jelenleg genetikai adatok sem segítik az enigmatikus kérdés megoldását. A polaris spongioblastomát törölték a WHO klasszifikációból, miután bebizonyosodott, hogy a palisad-szerűen rendeződő uni- vagy bipolaris sejtek nem tumor fajtát, hanem növekedési módot képviselnek. (Sajnos Magyarországon még ma is előfordul, hogy a „spongioblastoma" megjelölést, tévesen, pilocytás astrocytomákra alkalmazzák!).

3.3.5.1. Astroblastoma (9430/3): ezt a gliomát a WHO ide sorolja, de a legújabb EM, IHC és szövetkultúrákban nyert adatok alapján tanycytákból származik, ill. épül fel. Az új beosztásban feltehetően az ependyma csoportban fog szerepelni. Biológiai viselkedése változó, **egyelőre határozott gradust nem is rendelnek hozzá**. Ritkán, fiatalokban, jellegzetesen a hemisphaeriumokban, corpus callosumban, kisagyban, n. opticusban, agytörzsben és a cauda equina vidékén fordul elő. CT és MR képeken élesen körülírt, sokszor halmozó laesio. Makroszkóposan éles határú, sokszor cysticus. Szövetileg centrális erek köré rendeződő, elvékonyodó nyúlványokkal bíró, GFAP + sejtek jellemzik. „Pseudo-rozettoid" szerkezete miatt ependymalis daganatoktól, sőt diffúz astrocytomáktól, esetenként GBM-től kell elkülöníteni. Jellemzi a GFAP, S-100 és vimentin reaktivitás, leírtak EMA pozitivitást, NSE és CD57 dekorációt is. A CAM5.2 negatív. A Mib-1 LI 1-18% között van. A mitotikus aktivitás és cellularis anaplasia alapján alacsony és magas grádusú csoportra osztják. Radikális sebészetet követő sugárterápiával recidívája megelőzhető.

3.3.5.2. A harmadik agykamra chordoid gliomája. Gr. II. (9441/1). Ritka, lassan növekvő, glialis daganat, mely a III. kamrában növekvő, felnőttkori laesiók (átlag életkor 46 év) elkülönítő diagnosisában kap szerepet. A ritka cystáktól eltekintve CT és MRI képeken a III. kamra elülső részével szervesen összefüggő, KA-t halmozó elváltozás. Obstruktív hydrocephalus, fejfájás, hányinger és ataxia jelzi. Epithelioid sejtekből áll, melyek csoportjai-kötegei („cords") mucoid, sokszor vacuolizált alapállományban találhatók. Leginkább jellemző IHC sajátságuk a diffúz, erős GFAP pozitivitás, de a sejtek vimentinnel, focalisan EMA-val (CAVE: a gyakori plasmasejtes beszűrődés miatt „stromalis" dekoráció jelentkezik!) és EGRF ellenes antitestekkel, valamint schwannomin/merlinnel is reagálnak. CHG vizsgálatokkal pathognomicus genetikai hibát nem találtak. Sajnos lokalizációja miatt a radikális sebészet nem reális célkitűzés, recidíva a postoperatív sugárkezelés ellenére sem ritka. A kemoterápia kérdése máig vitatott.

3.3.5.3. Gliomatosis cerebri. GIII-GIV. (9381/3). Diffúz glialis daganat, mely egyszerre több lebenyt, az agytörzset, sőt a myelont is infiltrálja. Corticospinalis deficit, fejfájás, epilepsia, agyideg tünetek és fokozott ic nyomás jelzik. CT-n éles határ nélküli, nehezen megfogható, mérsékelten hypodenz vagy izodenz elváltozás. T2 súlyozott, vagy proton súlyozott MRI képeken látható a teljes kiterjedést jól ábrázoló hyperdenzitás. Sajnos még ma is csak a postmortem vizsgálat a legpontosabb. Az I-es típusban az elváltozást csak az érintett részek diffúz megnagyobbodása jelzi, a II-es típusban körülírt daganat(ok) [malignus glioma] is található(k). Szövetileg diffúze terjedő, kicsiny, kerek, ill. elongált glialis, astrocytaer sejtek jellemzik, de oligodendroglia-szerű sejtek is megtalálhatók. A GFAP és S-100 jelölődés variábilis, nem diagnosztikus, sokszor csak reaktív astrocyták vagy a tumor által „bekebelezett" (incorporált, entrapped) sejtek reagálnak. A negatív GFAP reakció nem zárja ki a gliomatosist! A proliferatív aktivitás változó, a Mib-1 LI: 6-8%. Cytogenetikailag a legtöbbször észlelt karyotypus a 44XYdel(6)(q25), kisebb%-ban 88 chromosoma található. Ennek az a jelentősége, hogy az elváltozás clonalis természetét (neoplasma) bizonyítja, ill. elkülöníti a „szokványos" astrocytomáktól.

3.3.6. Neuronális és kevert, neuronális-gliális daganatok. Az ide sorolt daganatok incidenciája alacsony, prognózisuk általában kedvező. Ismeretükkel elkerülhető a felesleges radio- és/vagy kemoterápia.

3.3.6.1. Ganglioglioma Gr. I-II. (9505/1) és gangliocytoma Gr. I. (9492/0). Együtt az összes agydaganat 1,3%-át teszi ki. Életkor-specifikus incidencia adatok nem ismertek, 2 hónapos kortól 80 évig, a CNS bármely részében előfordulhatnak. Ezeket a daganatokat a chronicus temporalis epilepsziák leggyakoribb okaként tartják számon. CT képen solid, körülírt góc vagy cysta falában, mint muralis nodulus látszik, ami izodenz, vagy hypodenz, eseteként meszes. A nagy daganatok néha hyperdenzek. A KA halmozás nagyon változó. T1 súlyozott MR képeken hypodenz, T2 súlyozott képeken körülírt, hyperdenz elváltozás. Vérzés, necrosis ritka. A gangliocytoma nagy, multipolaris, dysplasticus neuron csoportokból álló tumor. A stroma nem daganatos glia, reticulinban gazdag. Néha cysticus, necrosis nincs. A ganglioglioma addicionális, glialis stromát tartalmaz, a glia helyenként piloid, az astrocytaer elemeket reticulin hálózat veszi körül. Oszlást ritkán, necrosist csak akkor találunk, ha a glia anaplasticus transformációja (progresszió) zajlik. Ez mindig a glialis komponenst érinti, legsúlyosabb formájában GBM alakul ki. Jellegzetes, de nem pathognomicus a perivascularis, lymphocytás beszűrődés, microcalcificatio és az ECM-ben, vagy astrocytákban megjelenő, kerek, eosinophil, granularis vagy „hyalin" testek. A neuronokban synaptophysin, NF mutatható ki. A daganatos glia GFAP pozitív, az esetek ¾-ében CD34 reaktivitás figyelhető meg. A Mib-1 LI 1-2,7%. A recidívák egy része p53 pozitív. A benignus formákban az 5.-7. chromosoma trisomiáját, ill. a 6. chromosoma delécióját figyelték meg. Az anaplasticus ganglioglioma [WHO Gr. III.] az új kiadásban valószínűleg a 9505/3 kódot kapja. Az alacsony grádusú (Gr. I-II.) formák is hajlamosak leptomeningealis infiltrációra, ez

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

nem Gr. III. jele. Az anaplasticusan transformált daganatok a parenchymát destruktíve infiltrálják. A dysplasticus cerebellaris gangliocytomákat ma a *familiaris tumor-syndromá*khoz sorolják (**3.3.14**.).

3.3.6.2. Desmoplasticus infantilis astrocytoma és ganglioglioma. Gr. I. (9493/0). Ide tartozik 3, korábban külön tárgyalt entitás: (***i***). *Desmoplasticus cerebralis astrocytoma „of infancy" (**DCAI**);* (***ii***). *Desmoplasticus infantilis astrocytoma (**DIA**).* (***iii***). *Desmoplasticus infantilis ganglioglioma(**DIG**)*. A DIA eredeti leírása „meningocerebralis, desmoplasticus, durához tapadó astrocytoma" volt. A tumorsejtek EM sajátságai és GFAP pozitivitása subpialis astrocytaer eredetet igazolnak. A DIG sokban hasonlít a DCAI-ra, de DIG-ben neoplasticus, atípusos ganglionsejtek is megjelennek. 2 évnél fiatalabbakban, a frontalis- parietalis cortexben alakul ki, jobbára nagy, cysticus, részben extraparenchymalis daganat. Létezik olyan beosztás (elsősorban a brit területeken), amely a fenti entitásokat DIG néven foglalja össze. Az utolsó WHO osztályozás a „*desmoplasticus infantilis astrocytoma/ganglioglioma*" nevet javasolja. Ritka daganatok, de nagy sorozatban, gyerme kekben cca. 1.25% incidenciát észleltek, csecsemőkben az összes daganat 15.8%-át jelentették. Kora gyermek korban (1-24 hónap) a fiú:lány arány 1.7:1 volt. Leírták 17 éves betegben is. Makroszkóposan nagy (> 10 cm átmérő), solid felszínes és xanthochrom folyadékkal kitöltött mély cystá(k)ból áll. A stroma gazdag reticulinban, a sejtek részben astrocytaer, részben ganglion-sejt jellegűek, melyek keverednek kicsiny, differenciálatlan alakokkal. A határ éles, a BAT-ban sokszor reaktív gliosis észlelhető, előfordul, hogy a Virchow-Robin tereket daganatsejtek penetrálják. A glialis elemekben GFAP és vimentin mutatható ki, a neuronalis differenciációt synaptophysin, NF-H, és beta-tubulin reaktivitás jelzi, a IV-es típusú kollagén-ellenes antitest a stroma rostjaival reagál. A desmin dekoráció ritka. A Mib-1 LI 0.5-5% közötti. Clonalis genetikai aberrációt nem találtak. Molekuláris genetikai vizsgálatok alapján elkülöníthetők a többi, supratentorialis astrocytaer daganattól. A PXA-hoz hasonlóan, subpialis gliából eredeztetik. A primitív, kissejtes komponens ellenére a hosszú távú prognosis kedvező: DIA-ban átlagosan 15.1 év, DIG-ben 8.7 év, de az összes megfigyelés még kevés. A javasolt kezelés mikrosebészeti, radikális exstirpatio.

3.3.6.3. Dysembryoplasticus neuroepithelialis tumor (DNT). Gr. I. (9413/0). „Benignus", jórészt supratentorialis, multinodularis, dominálóan intracorticalis daganat, ami terápia-rezisztens epilepsia képében jelentkezik, sokszor kíséri corticalis dysplasia. Besorolása még a 2000-ben megjelent beosztásban is kérdéses volt, mert egy részük („non-specific form") nehezen különíthető el a „szokványos" astrocytomáktól, mások „komplex képpel" jellemezhetők. Irányadó, hogy ezekben az esetekben, a klinikai adatok és a neuroradiológiai vélemény nélkül nem szabad végleges véleményt formálni. A DNT pontos incidenciája nem ismert, epilepszia sebészettel foglalkozó centrumokban 0.8-5% közé esik. Leggyakrabban a 2.-3. évtizedben kórismézik. MRI-vel könnyebben felismerhető, mint CT-vel; a képalkotók a pontos diagnosis felállításához nélkülözhetetlenek! CT-vel a felszínes daganatok feletti calvaria deformitások láthatók, MRI-vel a teljes cortexet érintő desorganisatio, „macrogyrusok" képe jellemzi. T1 képeken hypointenz, T2 súlyozott felvételeken hyperintenz. CT és MR képeken 1/3-uk halmoz, sokszor gyűrűk formájában, oedema és „tömeg-effektus" nélkül. Makroszkóposan a tömött csomókkal tarkított, gelatinosus („mucoid") megjelenés jellemző. A kéreg felszínére merőleges oszlopokba rendeződő „specifikus glioneuralis elemek"-ből áll, köztük GFAP- és S-100 + oligodendroglia-szerű sejtekkel (OLCs = oligodendroglia-like cells). Utóbbiak pozitív IHC reakciót adnak NeuN és NR1 antitestekkel, ami a neuralis differenciációt támasztja alá. A kép területről területre változhat (k*omplex*, ill. *szimplex* forma). A *bona fide* neronalis elemek NSE, synaptophysin és NF pozitívak. Indolens elváltozás, recidívát még részleges eltávolítás után sem észleltek (csaknem 5 éves, MR kontrollal követett esetek). A proliferációs potenciál alacsony, noha relatíve magas Mib-1 LI (0-8%) értékeket is leírtak. Genetikai predispositiót jelenthet NF1.

3.3.6.4. Centralis neurocytoma. Gr. II. (9606/1). Monomorph, kerek, neuronalis differenciációval jellemezhető sejtekből álló, jobbára fiatal felnőttekben a foramen Monroi környékén kialakuló daganat, prognózisa kedvező. Fokozott ic nyomás tüneteivel jelentkezik, az átlagos életkor 29 év. Relatíve ritka, az összes agydaganat 0.25-0.5%-a. CT képeken isodenz, enyhén hyperdenz, halmozó, néha cysticus és meszes. MRI: T1 és T2 képeken normo- vagy enyhén hyperdenz, gadoliniummal mérsékelt halmozás látható. Az intraventricularis daganatok szürkék, morzsalékonyak, a meszesedés sokszor makroszkóposan is észlelhető. Az isomorph sejtek sokszor ODG-szerűek, a lépesméz-kép (halo) jellemző. A sejtek között neuropil jellegű interstitium, perivascularis pseudorozetták (ependymoma jellegű) és pineocytomára emlékeztető szabálytalan nagy, fibrilláris, rozettoid területek és endocrin jellegű capilláris hálózat jellemzik. OGDG, ependymoma, medullocytoma, DNT lehetősége a synaptophysin, NSE, MAP2, calcineurin pozitivitás alapján kizárható, esetenként az EM nagy segítség. A chromogranin A és az NF IHC általában negatív, CD57 reaktivitás csaknem mindig látható. A GFAP legtöbbször negatív, vagy kis gócokban, gyengén reagál. A Mib-1 LI < 1%. Ha az index >2%-nál, akkor jellemzően endothelproliferatio is látható, a műtét utáni recidíva gyors és gyakori. A 7. chromosomán „gain", 17. isochromosoma, komplex karyotypus említhető. TP53 mutáció és MYC amplifikáció nincs. Prognózisa általában jó, a javasolt kezelés radikális sebészet. Ha az eltávolítás részleges, akkor rövidebb a recidíva-mentes időszak és a túlélés. A histopathologia önmagában nem elegendő a prognózis becsléséhez. Megfigyeltek agresszív szöveti jeleket, sőt bona fide pathologiai malignitást is leírtak, de craniospinalis terjedése nem ismert. Három lehetőség közül lehet választani: postoperatív sugárkezelés, sugárkezelés csak klinikai progressio gyanúja esetén, vagy azonnali reoperáció: a vélemények megoszlanak. Érdekes, hogy a prognózis rosszabb volt, ha GFAP reaktív elemeket tartalmazott a daganat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.6.5. Cerebellaris liponeurocytoma. Gr. II. (9506/1). Ritka cerebellaris daganat előrement neuralis, neurocytaer és focalis, lipomatosus differenciációval. A 36.-67. évek között (átlag: 51. év) alakul ki, már ebben is különbözik a medulloblastomáktól és centralis neurocytomától. Általában a vermisben nő, lehet exophyticus. A sejtdús tumort monoton sejtkép és neurogén sajátságok jellemzik, a Mib-1 LI <1%-6%. A lipomatosus elváltozás focalis, jellemzi az NSE, synaptophysin és MAP-2 IHC reaktivitás. Gócos GFAP pozitivitás előfordul, egy esetben desmin pozitivitást (myogen transformatio) észleltek. Lokális sebészi kezeléssel a túlélés meghaladja az 5 évet, függetlenül attól, hogy a betegek egyidejű radiotherapiában részesültek-e.

3.3.6.6. Paraganglioma. Gr. I. (8690/0). Különleges, neuroendokrin daganat, mely általában benignus, tokba-zárt, velőléc eredetű, a segmentális vagy collateralis autonóm ganglionokból (paraganglion) indul ki bárhol a testben. A CNS-ben csaknem mindig a filum terminale - ritkán a sella turcica - daganata, jellegzetes fészkes („zellballen"), carcinoid-szerű képpel. Nem ritka, hogy a jugulotympanicus paraganglioma terjed intracraniálisan. Előfordulhat a corpus pineale vidékén, a kisagy-hídszögletben, társulhat VHL betegséggel. 13.-71. év között észlelték. A cauda vidékén a neuroradiológiai kép jellegtelen. Konvencionális röntgennel a csigolyatestek „kivájtsága" előfordul. CT: isodenz, homogénen halmoz. MRI: T1 képeken a myelonnal izodenz, esetleg hypodenz. T2 képeken hyperdenz és intenzíven halmoz. Makroszkóposan intradurális, vagy a filum terminale, vagy cauda rostokkal függ össze, „hurka-szerű", tokba-zárt, lágy, vörhenyes-barna, ritkán a durát infiltráló, 1-13 cm átmérőjű daganat. Intratumoralis cysta előfordulhat. Szövetileg főssejtek („type I. cells") és sustentacularis sejtek („type II. cells") jellemzik. A fészkes szerkezetben endokrin-jellegű, finom, gazdag erezettség, a sejtek finom, granuláris eosinophiliája jellemzik. A főssejtek NSE, chromogranin A és synaptophysin pozitívak. Jól használható a Grimelius ezüstözés (főssejtek), neuropeptidek ellenes antitestek (5-HT, somatostatin, leu- és meten kephalin). A cauda daganatait jellemzi a paranuclearis CK pozitivitás. A II-es sejttípus erősen S-100 pozitív, (focalisan a főssejtek is reagálnak) és a GFAP is dekorál. Az EM kép jellegzetes, a „világos" és „sötét" főssejtekben denz-core granulumok láthatók. A szisztémás paraganglionok lehetnek multifocalisak. A cauda tumorok nem szisztémás paragangliomákkal, hanem agydaganatokkal, spinalis haemangiomákkal, syringomyeliával társulhatnak - lehet, hogy ez coincidencia. A glomus caroticum daganatai lehetnek familiarisak. Genetikailag, a tumorok két locushoz kötődnek: *11q22.3-q23* és *11q13.1*. A carotis tumorokat a *11q11-q23* locuson jelentkező-, az extra-adrenalis daganatokat *3p21* locuson észlelhető LOH jellemzi. Familiáris halmozódásuk 2A és 2B típusú MEN-ben és VHL betegségben is ismert. A daganatok lokalizációja sokszor fontosabb prognosztikus tényező, mint a histopathologia: a para-aorticus paragangliomák áttét-képző hajlama magas (28-42%), a carotis-test daganatai alacsony (2-9%). A glomus jugulare paragangliomák lokális recidívára hajlamosak. A cauda equina daganatainak cca. 4%-a recidivál, még *in toto* resectio után is. Az egyértelműen anaplasticus, extraneuralis paragangliomákban alig található sustentacularis sejt, kérdéses, hogy ez a CNS paragangliomáira is igaz-e.

3.3.7. A corpus pineale daganatai. A CP parenchymalis daganatait a fotosenzoros- és neuroendokrin sajátságokkal bíró pineocytákból származtatják. A daganatokban teljesen érett és egyáltalán nem differenciált alakok egyaránt megtalálhatók. A nem pineocytaer (vagy praecursor) eredetű daganatok közül a CP régió astrocytomái (főleg pilocytaer astrocytomák), meningeomái és a csírasejtes daganatok emelendők ki.

3.3.7.1. Pineocytoma, Gr. II. (9361/1). Lassan növekvő, fiatalokat érintő, differenciált pineocytákból álló daganat. Környezetét összenyomja, de nem infiltrálja. Klinikailag a többi CP régióban kialakuló daganattól nem különíthető el. CT képeken <3 cm, gömbölyded, körülírt, hypodenz és homogen; MRI-vel T1 képeken hypodenz, T2 képeken hyperdenz. Makroszkóposan élesen körülírt, granularis felszínű, kp. tömött, szürkésbarna, néha microcysticus. A necrosis ritka, nagy daganatokban ischaemiás eredetű. Szövetileg mérsékelt cellularitás, „mező-szerű" terjedés (sheeting), érett pineocyta-jellegű sejtkép és pineocytás rozetták (eltúlzott méretű Homer-Wright rozetták) láthatók argyrophil rostokkal kitöltve. Mitosis nincs. Synaptophysin, NSE, β-tubulin, tau protein, chromogranin A és serotonin pozitív. Előfordul S-100, GFAP (vitatott) és esetenként retinalis-S antigen, valamint rhodopsin dekoráció is. A 11. chromosoma részleges deléciója a daganat biológiai progresszióját jelzi. Metastasist nem ad, az 5 éves túlélés 86%, ezt a változatos differenciáció (glialis-, neuronalis-, retinalis) nem befolyásolja! Kezelése elsősorban sebészi.

3.3.7.2. Pineoblastoma, Gr. IV. (9362/3) Főleg gyermekkorban jelentkező, primitív, embryonalis daganat, megjelenése „SBCT" jellegű. Tünetei egyeznek a többi, CP vidéki daganatokéval: fokozott ic nyomás, mentális zavarok, neuro-ophatlmológiai dysfunctio (Parinaud syndroma, *vide supra*), agytörzsi- és cerebellaris működészavarok, a hypothalamus károsodása miatt jelentkező hormonális eltérések. CT-vel nagy, lobulált, általában éles határ nélküli, homogén térfoglalás, mely KA adása után hyperdenz. T1 súlyozott MR képeken hypo-isodenz, heterogénen halmoz. A calcificatio ritka. Makroszkóposan a CP-t destruáló, lágy, morzsalékony, sokszor bevérzett és/vagy necroticus gócokkal tarkított, környezetét infiltráló kép típusos. A szöveti képre magas cellularitás, necrosis, sok oszlás (Mib-1 LI adatot a releváns kézikönyvek sem tartalmaznak) és Flexner-Wintersteiner rozetták (retinalis differenciáció), ritkábban Homer-Wright rozetták, fleurettes jellemzik. Sejtképére hyper-chromasia, anisonucleosis, magas N/C hányados, elmosódott cytoplasma-határ típusos. Az ún. *pinealis anlage daganat*okban porc, melanin, esetenként rhabdomyogen jelek láthatók. Az IHC profil változatos, gyakori az NSE, NF, synaptophysin, chromogranin A, β-tubulin, retinális S antigén, ritkán GFAP, desmin és β-crystallin dekoráció észlelhető. A genetikailag predisponáló tényezők közül a familiaris (bilateralis) retinoblastoma említhető, amit sokan „trilateralis retinoblastoma syndromaként" említenek.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Meglepően kevés a molekuláris genetikai adatok száma: del(11)q13.1q13.5 (a 11. chromosoma hosszú karján interstitialis deléció), a MYC családhoz tartozó gének kifejezett expressziója, amplifikáció nélkül és a TP53 mutáció hiánya említhető. A tumorok hajlamosak a neuro-axis menti terjedésre, extra-neuralis metastasisok is előfordulnak. A prognózis a CT/MR alapján megítélhető stádiumtól függ. Egységesen elfogadott kezelési útmutató nincs, az 5 éves túlélés eléri az 58%-ot.

3.3.7.3. Intermediaer differenciációjú pinealis daganatok. (9362/3). Egyelőre csak „java-solt" kategória WHO Gr. nélkül. A cellularitás közepes, a differenciáltság mértéke nem éri el a pieocytomáét, de magasabb, mint pineoblastomában. A klinikai- és neuroradiológiai kép nem pathognomicus. Az IHC profil tarka. Egy kis sorozatban totális resectio után 4 évet meghaladó túlélést észleltek. Kérdés, hogy ez a kategória az új beosztásban szerepel-e. A legutolsó beosztásban nincs külön csoport a glialis daganatok számára (szemben a brit klasszifi-kációval). Lényeges ezeket a környezetből a CP-re terjedő daganatoktól elkülöníteni. Saját anyagunkban egy CP-t destruáló AT/RT fordult elő.

3.3.8. Embryonalis daganatok

A pediátriai agydaganatok jelentős csoportja, melyek diagnózisában és kezelésében jelentős a fejlődés, de eredetük és histopathologiai osztályozásuk máig ellentmondásos. Közös bennük, hogy differenciálatlan kerek sejtekből (SBCT) állnak. Összefoglalóan primitív neuroectodermalis tumorként (PNET) ismertek. Közülük leggyakoribbak a medulloblastomák, de ide tartozik több más entitás is (vide infra). A medulloepithelioma és az atypusos teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) eltérő szerkezetű és genetikailag is bizonyíthatóan különböző eredetű.

3.3.8.1. Medulloepithelioma. Gr. IV. (9501/3). Ritka, malignus, gyermekkori, kezdetben körülírt, majd kiterjedten invazív, bevérzett, necroticus tumor. Supra- és infratentorialisan egyaránt előfordul, leggyakoribb hemisphaerialisan, paraventricularisan. Kezdeti tünetei: fokozott ic nyomás, hányás, fejfájás, tarka neurológiai deficit-együttes. CT képen, kezdetben, körülírt, isodenz, nem halmoz. T1 súlyozott MR képeken hypo- vagy isointenez, a halmozás biológiai progresszió jele. Makroszkóposan nagy, bevérzett, kiterjedten elhalt, infiltratív-destruktív daganat, mely hajlamos a subarachnoidealis térbe törni. Mikroszkóposan papillaris-tubularis, a solid részekben szalagszerűen rendeződő hengerded-cuboidalis sejtek, melyekben nincs cilium és blepharoplast. A szerkezet sokszor a primitív velőcsőre emlékeztet. A hám-sejtek PAS + BL-en „ülnek", ami collagen IV. ellen termeltetett antitesttel reagál. Sok a mitotikus alak. A parenchymalis sejtek neuralis-, glialis-, mesenchymalis differenciálódásra képesek. Az ependymoblastosus rozetták gyakoribbak, mint az ependymalis rozetták. Előfordulnak OLCs, melyek synaptophysin pozitívak. Pigmentált formája is ismert. Pathognomicus a nestin reakció: erős és diffúz a sejtek basalis részében, míg a luminális rész negatív. Focalis NF, CK és EMA dekoráció sokszor észlelhető, a *bona fide* neuroepithelialis részekben a GFAP, NSE és S-100 negatív. Az NSE, synaptophysin és NF ellenes antitestek a differenciálódó területekben pozitívak. A GFAP reaktivitás igen széles spektrumot reprezentál. Ritka daganatok mesenchymalis irányba differenciálódnak: megjelenhetnek porc-, csont-, myogen elemek. Ezek, feltehetően, stromalis metaplasia eredményeként bukkannak fel, de megfelelhetnek teratoid komponensnek is. EM-el kiterjedten láthatók primitív lateralis junctiók (zonulae adherentes). Genetikai adatok szinte hiányoznak csakúgy, mint az optimális kezelési javaslatok. A betegek általában 1 éven belül meghalnak, totalis resectio és sugárterápia ezt az időt meghosz-szabít(hat)ja. Medulloblastomától, teratomáktól, ill. CPC-től kell elkülöníteni.

3.3.8.2. Ependymoblastoma. Gr. IV. (9392/3). Újszülöttekben, csecsemőkben kialakuló, embryonalis daganat, melyet a pathognomicus („distinctive") többrétegű rozetták különítenek el a többi embryonalis tumortól. Legtöbbször a supra-tentorialis kamrarendszer környezetében látjuk, de sacrococcygealisan és primaer meningealis formában is leírták. CT és MR vizsgálattal nagy, halmozó idegen szövetet lehet látni excesszív oedémával. Makroszkóposan körülírt, lágy-kp. tömött, tarka, speciális szerkezet nélküli. Szövetileg centralis, primitív, neuroectodermalis daganatot látunk, melyben bőségesen többrétegű rozetták láthatók. A külső réteg éles átmenet nélkül olvad bele a daganatsejtek rendezetlen szövetébe. A rozetták centrumában kicsiny, kerek lumen látszik. A luminalis cytoplasmában finom pontozottság jelzi a blepharoplastokat (olaj immerzióval, Endes trichromban jól láthatók). S-100, vimentin, panCK, néha CAM5.2, GFAP és a II-es, carbonic anhydrase izoenzim ellen termelt antitesttel adott pozitív reakció segít a diagnosisban. Anaplasticus ependymomától, medulloepitheliomától és medulloblastomától kell elkülöníteni.

3.3.8.3. Medulloblastoma (MB), GIV (9470/3). A **PNET csoport** legprominensebb képviselője. Malignus, invazív, cerebellaris, embryonalis daganat. Incidenciája Magyarországon is nő, a WHO adata 0.5/100000 a 15 év alatti populációban. A név nem szerencsés, mert „medulloblast" *per se* nem létezik. A klinikai képet törzsataxia, ic hypertenzió, liquor keringészavar, letargia, fejfájás és reggeli hányás uralja. Leggyakoribb a vermisben. CT és MR vizsgálattal solid, intenzíven-, homogénen halmozó tumor. Makroszkóposan igen változatos, lehet lágy, morzsalékony és infiltratív, vagy tömött és körülírt. Gyakori a masszív vérzés. A „klasszikus" kép SBCT: kis, kerek sejtek, répaszerű maggal, minimalis cytoplasmával, az esetek 40%-ában neuroblast-rozettákkal. Az utóbbiak circularisan rendeződő sejtmagokból és „ösz-szekuszált" (tangled) nyúlványokból állnak. A mitosisok 75%-ban gyakoriak, de 25%-ból csaknem hiányoznak. A neurogen differenciáció jeleit gyakran látjuk. Az IHC profil nagyon változó: a synaptophysin kimutathatóságát sokan *sine qua non*-ként kezelik, de ez túlzás. Gyakoriak az intermediaer filamentumok, ezek közül kiemelendő a nestin (IV. osztályú, 210-240 KDa tömegű IF). A nestint neurogen praecursor-sejt markernek tekintik. A „klasszikus" MB erősen vimentin pozitív és sok

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a GFAP+, ún. csillagsejt („stellate cell"). Ezek egy része feltehetően incorporált („entrapped") elem, de bizonyított a MB elemek glialis differen-ciációja. Az NF proteinek jelenléte neurogen elkötelezettség jele. A focalisan pozitív retinalis S antigén és rhodopsin jelenléte típusos. A különböző altípusokban változó mértékű neurogen differenciációt jeleznek a neuralis növekedési faktorok és receptoraik (NGF, NGFR, a Trk protein család,). MB-ben igen sok az apoptotikus sejt, nem meglepő, hogy a daganatok >30%-ában detektálható a *Bcl-2* protoonkogén. EM-ben neurit-szerű sejtnyúlványok, denzcore granulumok és változó mértékben fejlett synapsisok is felfedezhetők. A proliferáció mértéke változó, de magas. A Ki67 LI gyakran > 20%! Meghatározták a triciált thymidie (^{3}H-Tdr) *in vivo* felvételét és medulloblastomákban ennek mértéke jóval magasabb volt (8-14.4%), mint malignus gliomákban. (Az in vivo Tdr felvétel vizsgálata korlátozott értékű: a Tdr nem képes zavartalanul átjutni a vér-tumor gáton!). Medulloblastomákban a leggyakrabban (>50%) észlelt genetikai abnormitás a 17q isochromosoma megjelenése. Emellett az 1-es chromosomán translocatio, deléció, duplicatio és az 1q trisomiája gyakori. CGH-val a 17p vesztése, a 17q-n „gain" igazolódott. A „double minutes" csaknem típusosan megtalálható a MB-ák jelentős részében, amihez az esetek cca. 20%-ában MYC-, ritkábban MYCN amplifikáció társul. A 17p LOH kapcsán (majdnem mindig a p kar teljes elvesztése!) a töréspont a *17p11* locuson van. Felteszik, hogy ilyenkor egy MB-asszociált tumor suppressor gén vesztése következik be, de a gén azonosítása eddig nem sikerült, de úgy tűnik, hogy a TP53-tól distálisan kell lennie, mert MB-ben nagyon ritka a *TP53* tumor suppressor gén alterációja. A 9. chromosoma hosszú karján lévő *PTCH* gén (a Drosophila „patched" gén analogonja) a 9q allélikus vesztése elsősorban a desmoplasticus MB-ban gyakori. A *PTCH* által kódolt fehérje a neurigenezishez esszenciális, ún. Sonic hedgehog fehérje által iniciált szabályozó rendszerben játszik fontos szerepet. Az előzőek gyakoriak az ún. Gorlin syndromában (halmozódó, változatos genezisű és biológiai viselkedésű daganatokkal jellemzett syndroma). Egy másik, familiaris tumor-syndroma, a Turcot syndroma is kapcsolódik a medulloblastomához (L. később). DNS „microarray" vizsgálatok igazolták, hogy a cerebellaris differenciációt szabályozó gének közül a *TRKC*, a nátrium-csatorna gének, valamint az ECM molekulákhoz tartozó elastin-, collagen type V. gén expressziója kedvező prognózist jelent. A sejtproliferációval és anyagcserével kapcsolatos *MYBL2* és *LDH* gének expressziója rossz prognózissal jár! A MB elkülönítő diagnosisában figyelemmel kell lenni a következő daganatokra: lokalizációja miatt a pilocytás astrocytoma, de ennek szöveti képe annyira különbözik a MB-tól, hogy ez nem jelent problémát. Nehezebb lehet ependymomától, bizonyos metastaticus carcinomáktól, anaplasticus meningeomától és malignus lymphomától való differenciálása, de a korszerű IHC ebben is segít. Ennek ellenére, a MB diagnosztikában is alapvető a pathologus részletes és megbízható tájékoztatása! A MB korszerű terápiája a molekuláris genetikai elemzés eredményeire támaszkodik. A műtéti kezelést kiegészítő, adjuváns kemo- és radioterápiával az 5 éves túlélés 40-60%, de ennek súlyos neuropsychologiai deficit lehet az ára. - A különböző szöveti altípusokat alább ismertetjük.

3.3.8.3.a. Desmoplasticus MB, Gr. IV. Javasolt kód: 9471/3. Nodularis, reticulinrost-mentes szigetek (centrum germinatívumra emlékeztető „pale islands") között igen sejtdús, tömeges reticulint tartalmazó tumorszövet jellemzi. A sápadt területekben synaptophysin és GFAP mutatható ki, a supratentorialis PNET-re emlékeztet a kép. A desmoplasticus MB-ban megtalálható (a cerebellum stratum granulosum externumára jellemző) alacsony affinitású neuroreceptor, a p75NTR, ezért ezt az altípust a str. granulosum externum elemeiből származtatják. Más elképzelés szerint a MB a PNET csoporthoz tartozik és ezek a daganatok pluripotens subependymalis matrix sejtekből származnak. Ezzel az a probléma, hogy genetikailag a MB eltér a supratentorialis PNET-től Vannak, akik azt tartják, hogy a MB több, különböző sejtből fejlődik. *Nagysejtes variáns*át (az összes MB 4%-a) prominens nucleolus, nagy mag és a többi MB-ben megszokottnál jóval bőségesebb cytoplasma jellemzi. Nem ritka bennük a C-MYC amplifikációja, igen agresszív, ebben a csoportban a legrosszabb pro-gnosisú. Valószínűleg külön kódot kap az új kiadásban.

3.3.8.3.b. Medullomyoblastoma. Gr. IV. (9472/3). Bár már 1930-ban leírták, az eddig közölt esetek száma < 50. Leggyakoribb a vermisben, középvonali cerebellaris tünetekkel jár. CT/MR-en halmoznak, a „klasszikus" MB-tól neuroradiológiai alapon nem különíthetők el. Makroszkóposan lágy, gelatinózus, szürke, szürkésvörös metszlapjait a necrosisokat jelző, granuláris, sárga gócok tarkítják. A rhabdomyogen differenciációt desmin és gyors myosin-ellenes antitestekkel lehet igazolni, a synaptophysin és GFAP dekoráció a MB jelleget bizonyítja. Genetikai profilja eltér a „klasszikus" MB-tól. Elkülönítendő teratomától és primaer rhabdomyosarcomától. Mitotikus aktivitása magas, gyors lefolyású, fatalis tumor.

3.3.8.3.c. Melanoticus MB. Gr. IV. (9470/3). Kicsiny, MB sejtjeiben vimentin, NF, NSE vagy S-100 pozitivitás észlelhető. A melanoticus („neuroectodermalis"), sokszor epithelioid sejtjek fenotípusa annyira változatos, hogy sokan azt is megkérdőjelezik, hogy a melanotikus MB vajon egy entitás-e. EM-ben melanosomákat, melanint, ill. neuromelanint tartalmaznak. A histologiát papillaris, tubularis vagy kompakt elrendeződés, SBC komponens, liquorűr-invázió jellemzi. Homer-Wright rozetták előfordulnak. Sokan az infantilis melanoticus neuroectodermalis tumorral (MNTI) azonosítják, de ez utóbbi (*melanoticus progonoma*) extracerebralis tumor. A melanoticus MB lefolyása rövid, prognózisa nagyon rossz.

3.3.8.4. Supratentorialis primitív neuroectodermalis tumor (S-PNET). Gr. IV. (9473/3):

Az agyban, ill. a suprasellaris réióban növekvő embryonalis daganat, melyet pluripo-tens, differenciálatlan neuroectodermalis sejtek alkotnak. E sejtek különböző irányú (neuron-, astrocyta-, ependyma-, izom- és melanocyta) differen-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

ciációra képesek. A neuronalis vonal mentén elkötelezett sejtekből cerebralis neuroblastomák (**9500/3**) fejlődnek. Ha ganglionsej-tek is megjelennek, akkor cerebralis ganglioneuroblastomáról (**9490/3**) beszélünk. Számos szinoním néven ismertek, ezek közül csak az „SBCT"-t említjük. A supratentoriális PNET ritka, de precíz adataink nincsenek. Az átlag életkor 5.5 év (4 hét-10 év), a lokalizációt nevük jelöli (NB. A pinealis régióban pineoblastomaként ismerjük). A cerebralis forma tünetei: ic nyomásfokozódás, görcsök, tudatzavar; a suprasellaris daganatok látás- és endokrin-zavarokkal társulnak. CT képük nem függ a lokalizációtól, hypo- vagy isodenzek, KA adása után denzitásuk nő. 50-70%-uk tartalmaz calciumot, a necrosis és cysta-képződés nem ritka.T1 súlyozott MR képeken a szürkeállományhoz képes hypodenzek, T2 súlyozott képük hasonló, de a vérzések és necrosisokhyperintenzek, a gadoliniumot halmozzák. Makroszkóposan demarkálódhatnak, máskor határuk elmosott, a lágy daganatok halvány-, vagy élénk vörhenyes színűek, míg a desmoplasticusak tömöttek és sárgásbarnák. Szöveti képük „medulloblastoma-szerű. A domináló sejt kevés cytoplasmával bír, magjuk kicsi, kerek, igen hyperchrom, néha a perikaryon nem is látszik. Léteznek nagyobb, halványabb, kifejezetten pleomorph magvú formák is. Szembeötlő lehet az izolált sejtnecrosis (karyopyknosis, karyo-rrhexis). Gyakoriak a fibrillaris stromában „úszó-áramló" sejtcsoportok, de rostkötegek mentén rendeződhetnek is. Homer-Wright-, vagy Flexner-Wintersteiner rozetták és ependymalis „canalisok" előfordulnak. A melanint tartalmazó alakok ritkák. A leginkább használható antitestek a GFAP, NF és desmin. A synaptophysin, vimentin és keratinok általában nem szolgálnak igazán hasznos információval, a synaptophysin minden formában pozitív. Számos más neuronalis marker (Map2, beta-tubulin) használható, de sajátos módon csaknem minden tumor egyedi immunprofillal bír, ami igaz az EM leletre is. A Mib-1 LI 0-85% között mozog. Az MB cytogenetikai sajátságai az S-PNETből általában hiányzik.

3.3.8.5. Atípusos teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT), GI-IV: 2 éves kor alatt, MR és CT képeken dúsan halmozó, hátsó skála daganatok, melyek nagy epithelioid sejtekből, mesenchymalis-orsó alakú elemekből és egy kissejtes „PNET" komponensből állnak. Homer-Wright rozetták néha-, Flexner rozetták gyakorlatilag soha nem találhatók. A gradus esetenként változó. A differenciáltság fontosabb prognosztikai jel, mint a stádium („staging"). Magasabb Mib-1 LI agresszívebb viselkedést jelez. EMA, vimentin, SMA, néha GFAP, NFP és keratin a rhabdoid sejtekben, a PNET részletekben GFAP és NFP esetlegesen, a mesenchymalis elemekben vimentin és néha SMA mutatható ki. A desmin negatív.

3.3.9. A peripheriás neuroblastos daganatok

Neuroblastoma (NB), ganglioneuroblastoma (GNB), ganglioneuroma (GN).

3.3.9.1. Olfactorius neuroblastoma (aesthesioneuroblastoma), GIV (9522/3): ritka, az olfactorius receptorsejtekből ered. SBCT, az IhCh reakciók velőléc eredete mellett szólnak: NSE, chromogranin, synaptophysin, NF, β-tubulin pozitív - a paraganglioma variáns sustentacularis sejtjei S-100 pozitívak. Egy másik formája az olfactorius neuroepithelioma (9523/3). A SBCT jellege miatt a differenciális diagnózis nehéz lehet, az IhCh mellett az EM és a molekuláris pathologiai módszerek is segíthetnek[1,2]. A Mib-1 LI sokszor ~ 50% !

A retina tumorai: a *pars optica retinae* legfontosabb daganata a retinoblastoma: (GIV) jellemző életkor < 3 év, lehet sporadikus vagy öröklődő, familiárisan gyakran kétoldalú. Az Rb gén a 13q14 locuson található. Kis kereksejtes („SBC") tumor, Flexner-Wintersteiner rozettákkal. A „fleurettes" szerű photoreceptor differenciáció ritka. Hajlamos haematogen és lymphogen terjedésre. A *pars ciliaris retinae* tumorai között *medulloepitheliomák*, illetve *teratoid medulloepitheliomák* fordulnak elő, biológiai viselkedésük változó.

3.3.9.2. Neuroblastoma (NB), GIV (9500/3): a szisztémás pathologia területével átfedő entitás, utalunk Kleihues és Cavenee könyvére. A *klasszikus NB*-ben predominálnak (> 50%) a neuroblastok és a neuropil, neuroblast rozetták gyakoriak. Differenciálatlan (ismert *nagysejtes pleomorph változat*a is), alacsonyan differenciált és differenciálódó forma különíthető el. Az NSE festődés diffúze, erősen pozitív. Egyéb markerek: synaptophysin, NFP, ganglioside GD2, chromogranin. A Ki67 LI 0-80% között mozoghat. Supratentorialisan, de EM vizsgálatok szerint a kisagyban is előfordul.

3.3.9.3. Ganglioneuroblastoma (GNB), (9490/1): > 50%/ban ganglioneuroblastos elemekből áll, stromában szegény, mono- vagy multinuclearis ganglionsejteket tartalmaz atypiával vagy a nélkül (Schimada beosztás). Grádusa a differenciálódó elemek számától függ, nem egyértelmű, sokszor szubjektív, függ a mintavételtől! *Nodularis*, *kevert* és „*borderline*" formája ismert.

3.3.10. A cranialis és peripheriás idegek daganatai

3.3.10.1. Schwannoma, GI (9560/0): általában tokba zárt, differenciált Schwann sejtekből álló benignus daganat (neurilemmoma, neurinoma néven is ismert). Az agyidegekből (leggyakrabban a n. VIII. vestibularis részéből) vagy spinalis idegekből indul ki. Elvékonyodó végű (szemben a lekerekített polaris résszel bíró SM sejtekkel), orsó alakú sejtekből áll. Kompakt Antoni A és a laza Antoni B részekből áll. Az Antoni A területekben gyakori a nuclearis palisad formáció (Verocay test). Gyakoriak a lipid-gazdag sejtek és a vastag falú, hyalinizált erek. S-100 +, gyakran Leu-7 és ritkábban GFAP pozitív. Sebészileg gyógyítható. A *cellularis* forma recidívára hajlamos, a *plexiform* variáns a bőrben gyakori, a *melanoticus* forma lehet *psammomatosus*, 10%-uk malignus.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.10.2. Neurofibroma, GI (9540/0) jól *körülhatárolt* (solitaer: 9540/0) vagy diffúze növekvő (plexiform: 9550/0), Schwann sejtekből, pernineuralis sejtekből, fibroblastokból álló, gyakran NF-1 részjelenségeként kialakuló solitaer vagy multiplex daganatok. Spinalis idegeken igen, intracraniálisan gyakorlatilag nem fordulnak elő. Perineuromával szemben EMA negatív, az S-100 pozitivitás gyengébb, mint schwannomákban. 66%-ban diploid, egyébként aneuploid. Ovoid, fusiformis sejtekből és „hámozott-répa" formájú collagen-rostokban gazdag, sokszor myxoid stromából álló daganatok.

3.3.10.3. Malignus peripherialis ideghüvely daganat (MPNST), GIII-IV (9540/3): neurogen sarcoma, neurofibrosarcoma, malignus schwannoma néven is ismert. Általában a peripheriás idegeken, ritkán a n. trigeminusban alakul ki. A betegek közel fele NF1-ben szenved. 50-70% S-100 pozitív, a p53 igen gyakori. A szöveti-cytologiai kép fibrosarcomára emlékeztet. Igen malignus daganat, a halálozás a leggyakoribb és leggyorsabb paraspinalis lokalizációban. *Epithelioid, glandularis* formái ismertek. Rhabdomyosarcomatosus típusa a *malignus Triton tumor*.

3.3.11. Meningealis daganatok

3.5.11.1 Meningeomák (9530/0): histologiailag és cytologiailag számos formájuk ismert, a változatosság többnyire nem befolyásolja a prognózist - az ilyen szempontból lényeges formákat külön kiemeljük. Általában EMA pozitívak, ami a biológiai viselkedéssel jól korrelál, a secretoros típus többnyire CEA pozitív, az S-100 és a vimentin pozitivitás változó.

3.3.11.1.a. Benignus meningeoma, GI: meningothelialis (9531/0), fibrosus (9532/0) transitionalis (9537/0) psammomatosus (9533/0) és angiomatosus (9534/0) formái külön ICD-O számot kaptak. Lassan nőnek, makroszkóposan radikális kiirtásuk után a recidíva kb. 5-10%, subtotalis resectio után 40-60%. Epithelioid, orsó alakú, örvénylő szerkezetű, sokszor psammomatosus, hyalinizált falú erekben gazdag, sokszor meszes daganatok MR isodenz, duralis tumort igazol. A fentieken kívül előfordulnak benignus microcysticus-, világos-sejtes-, chordoid-, lymphocytadús-, secretoros-, papillaris és metaplasticus (lipomatosus, myxoid, xanthomatosus, csontos, porcos) meningeomák. A *világos-sejtes* átalakulás, illetve a *papillaris* (9538/1) szerkezet jelez agresszívebb lefolyást.

3.3.11.1.b. Atípusos meningeoma, GII (9530/1): A korábbi elképzeléssel szemben nem a necrosis, hanem 4 mitosis/HPF a diagnosztikus kritérium.

3.3.11.1.c. Anaplasticus (malignus) meningeoma, GIII (9530/0): A következők közül az egyik jellemző megtalálható: 1. a mitosisok száma ≥ 15/10 HPF, 2. cc-re vagy 3. sarcomára emlékeztető szöveti kép. Az agyállomány inváziója az atípusos, nem a malignus meningeoma sajátsága! Malignus, de bizonytalan eredetű az ún. *meningealis sarcomatosis*: (9539/3) egyesek szerint meningothelialis sejtekből indul ki, mások szerint differenciálatlan, diffúz, orsósejtes sarcoma (fibrosarcoma?).

3.3.11.2. Benignus, mesenchymalis, nem-meningothelialis daganatok: a jelenlegi WHO gradus-beosztásában nem szerepelnek, szerkezetük és biológiai viselkedésük megegyezik a szisztémásan előforduló formákéval, de lényeges, hogy localis (kompressziós), illetve általános (ic nyomásfokozódás) tüneteket okozhatnak. Az ide tartozók közül ICD-O számmal bírnak a lipomák (8850/0), illetve a fibrosus histiocytomák (8830/0). Előfordulnak még: osteoma, chondroma, osteochondroma, leiomyoma, rhabdomyoma, fibroma, solitaer fibrosus tumor.

3.3.11.3.a. Angiogen eredetű *arteriovenosus malformatio*-t (AVM), *a capillaris-, venosus-, cavernosus angiomák*at és a *capillaris teleangiectasiát.*

3.3.11.33.b. Angiogen-hamartogen tumorok: nagy csoport**,** melyeket a WHO beosztás nem tárgyal, de felsorolásuktól nem lehet eltekinteni. Ataxia-teleangiectasia: (Louis-Bar syndroma vagy Boder-Sedgwick betegség) varicosusan tágult leptomeningealis erek perivascularis necrosissal. A cerebellumban és a gv-ben a neuronalis elemek éretlensége jellemzi. Autosomalis-recessiv betegség, melyben nagy a hajlam változatos szisztémás daganatok kifejlődésére. *Hereditaer haemorrhagias teleangiectasia*: (Osler-Weber-Rendu) - multiplex, intracerebralis teleangiectasiák. *Familiaris multiplex cavernosus angiomatosis, familiaris retinalis cavernosus angiomatosis, familiaris cerebralis arteriovenosus malformatio, encephalotrigeminalis angiomatosis (Sturge-Weber), Wyburn-Mason syndroma, ami az előzőhöz sokban hasonlít, ugyancsak a cerebralis erek malformatiója, fejlődési rendellenessége cutan manifesztációval társulva. Ezek mindegyike ritka, chemo- vagy sebészi terápiával nem gyógyíthatók.*

3.3.11.3.Haemangioendothelioma: intermediaer malignitású daganat, megegyezik a szisztémásan jelentkező megfelelőjének szöveti jellegzetességeivel.

3.3.11.4. Malignus, mesenchymalis tumorok:

3.3.11.4.a. Haemangiopericytoma (HPC), GII-III (9150/3): korábban angioblastos meningeomának tartották. Elongált, kerekded magvú, elmosódott cytoplasma határú, reticulinban gazdag daganatok, esetenként desmin, SMA vagy pozitivitással. Az EMA, cytokeratin, CEA és FVIIIrAg negatív. A FXIIIa ellenes antitest segít a felismerésében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.11.4.b. A WHO itt említi a **chondrosarcomát (9220/3**), a **mesenchymalis chondrosarcomát (9240/3)**, az **MFH-t (8830/3)**, a **rhabdomyosarcomát (8900/3)** és **„Egyebek"** kategóriát is felsorol. Gyakorlatilag csaknem minden malignus mesenchymalis daganat előfordulhat, mint az *angiosarcoma, Kaposi-sarcoma, lipo-, osteosarcomák,* stb.

3.3.11.5. Primaer melanocytaer laesiók. Diffúz vagy körülírt, benignus vagy malignus elváltozások. Az S-100, HMB-45 pozitív, vimentin és NSE változó mértékben reagál.

3.3.11.5.a. Diffúz melanosis (melanocytosis), (57210): a supra- vagy infratentorialis lágyburkokat érinti. Multifocalis, polygonalis, naevoid sejtek proliferációja, az agyállományt nem érinti. A histologiai malignitás hiánya ellenére prognózisa rossz.

3.3.11.5.b. Melanocytoma (8726/1): monomorph, polyhedralis vagy fusiformis, melaninban gazdag sejtek, helyenként örvénylő-storiform elrendeződésben. Mitosis ritka, necrosis nincs. Általában diploid, az aneuploiditás agresszív viselkedést jelez lokális recidívával, a környezet infiltrációjával.

3.3.11.5.c. Malignus melanoma (8720/3): primaer leptomeningealis malignus tumor, necrosis, magas mitotikus ráta, vérzés parenchyma, illetve lágyburki invázióval. Igen agresszív, radiorezisztens, távoli metastasisokat adhat.

3.3.11.6. Ismeretlen histogenezisű daganatok. Legfontosabb képviselőjük a haemangioblastoma (9161/1): gazdagon vascularizált, 20%-ban von Hippel-Lindau betegséggel (VHL) társult, 10%-ban erythropoietint termelő (polycytaemia!) tumor. Általában cerebellaris, felszínes, supratentorialisan és a gerincvelőben ritka. CT/MR képe jellegzetesen cysticus, muralis nodulussal. *Reticularis* és *cellularis* változata ismert. Lipidben gazdag, vacuolizált stromalis sejtek változó mag-polymorphismussal és gazdag capillaris hálózat építik fel. Valószínű, hogy a valódi neoplasticus elemek a stromasejtek, melyekben EM-el Weibel-Palade szerű testek és neuroendocrin granulumok láthatók. IhCh endothel markereket nem igazol bennük (FVIII, CD34, CD31, Ulex Europaeus I lectin negatívak). Ezzel szemben NSE és vimentin pozitívak. Sebészileg eltávolíthatók, a VHL betegek általában veserákban halnak meg.

3.3.12. Haemopoeticus tumorok

3.3.12.1. Primaer malignus lymphomák (PCNSL), GIII-IV (9590/3): a HIV fertőzések óta, de ezektől függetlenül is gyakoriságuk rohamosan nő (0.8%-ról 6-7%-ra). Legnagyobb részük (98%) B-sejtes típus, melyek prognózisa, szemben a szisztémás formákkal, rossz. Ritka a primer CNS T-sejtes lymphoma. Beosztásuk hasonló az extraneuralis osztályozáshoz, de a klasszifikáció és a túlélés közötti összefüggéssel kapcsolatban megoszlanak a vélemények. Steroid hatására sokszor átmenetileg eltűnnek (szellem-tumor, „ghost-tumor"), de recidiválnak és fatálisak. Ritkán előfordul primaer központi idegrendszeri plasmocytoma (9731/3), chloroma (granulocytás sarcoma, 9930/3) és *Hodgkin-kór* is, melyek immun-tipizálása, szövettana megegyezik a szisztémás formákéval. Lényeges, hogy a primaer haemopoeticus daganatokat elkülönítsük a gyakori másodlagos központi idegrendszer érintettségtől (leukaemiák, lymphomák, stb.).

3.3.13. Csírasejt eredetű tumorok

Morfológiailag megegyeznek a gonadalis- és extragonadalis (sacrococcygeum, mediastinum) csírasejtes daganataival, így részletes szövettani tárgyalásuk itt nem indokolt. Általában középvonalbeli tumorok, neuro-radiológiai képük nem karakterisztikus. A corpus pineale vidéki daganatokban diploid és aneuploid DNS tartalom egyaránt előfordult. Fennállásuk és recidívájuk a liquorban található oncoproteinek monitorizálásával (AFP, PLAP, β-HCG, HPL) lehetséges. Általában kevert formában jelentkeznek, ez alól a germinoma és a teratoma kivétel, melyek „tiszta" formában is előfordulnak. Lefolyásuk részben a subtípustól függ, jobbára individuális grádus és stádiumbeosztás lehetséges.

3.3.13.1. Germinoma (9064/3): igen sugár-érzékeny, differenciálatlan, primordialis elemekből álló daganat desmoplasticus stromával, a sejtekben glykogénnel. HCG, HPL pozitív.

3.3.13.2. Embryonalis carcinoma (9070/3): éretlen embryora emlékeztető „embryoid testek"-et tartalmaz. Cytokeratin pozitív.

3.3.13.3. Endodermalis sinus tumor, yolk sac tumor (9071/3): primitív megjelenésű epithelialis jellegű sejtek extraembryonalis mesodermához hasonló myxoid matrixban. Jellemzők a Schiller-Duval testek. AFP pozitív.

3.3.13.4. Choriocarcinoma (9100/3): trophoblast irányú, extraembryonalis differenciáció jellemzi. Syncytiotrophoblast óriássejtek a CNS-ben gyakoriak. β-HCG, HPL pozitív.

3.3.13.5. Teratomák (9080/1).

3.3.13.5.a. Érett teratoma (9080/1): ecto-, meso- és endodermalis differenciáció jelei mutatkoznak. Gyakran cysticus. A teratomák immunprofilja nagyon változó lehet.

3.3.13.5.b. Éretlen teratoma (9080/3): a fentihez hasonló, de „éretlen" elemekből áll.

3.3.13.5.c. Malignusan transzformált teratoma (9084/3): leggyakrabban rhabdomyosarcoma vagy differenciálatlan sarcoma alakul ki a fentiekben felsorolt komponensek mellett.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.13.6. Kevert csírasejtes daganatok (9085/3): bár fentebb a különböző típusokat elkülönítve tárgyaltuk klinikailag igen gyakran kevert formában jelentkeznek.

3.3. 14. A CNS-t érintő, familiaris tumor syndromák

3.3.14.1. Dysplasticus cerebellaris gangliocytoma (*Lhermitte-Duclos*), GI (9490/0): diffúz, legtöbbször az egyik féltekét érintő cerebellaris hypertrophia, vaskos gyrusok, melyekben kívül abnormis myelinizált kötegek, mélyebben dysplasticus, desorganizált Purkinje sejtek, neuronok láthatók („invertált cerebellaris cortex"). A Purkinje sejtek antigénjei ellenes Leu-4, L7, PEP 19 és calbindin antitestekkel erős pozitivitás látható. Sokan hamartomának tartják, de előfordulhat korábban egészséges felnőttekben is, ami neoplasticus jellege mellett szól.

3.3.15. Sellaris tumorok

Hypophysis daganatai: az adenohypophysis daganatait nem a CNS tumorokkal, hanem az endokrin rendszer tumoraival összefüggésben szokás tárgyalni.

3.3.15.1. Granularis-sejtes tumor (9580/0) A neurohypophysisből, illetve az infundibulumból kiinduló, lysosomákban gazdag sejtekből felépülő növedék. Egyesek pituicytomának nevezik, ill. choristomának tartják. Az itt előforduló, dominálóan pilocytás astrocytomáktól eltérő, specializált gliából származó tumor. Lágy, körülírt, dúsan erezett, a hypothalamussal vagy a chiasmával összekapaszkodott, erősen PAS + sejtekből álló, jóindulatú tumorlet. S-100, vimentin és GFAP változó eredményt ad.

3.3.15.2. Craniopharyngeoma, GI (9350/1): benignus, részben cysticus, feltehetően a Rathke-tasak hámjából származó, epithelialis tumor, mely jórészt supra- részben intrasellaris. A recidíva-készség és a tünetmentesség a tumor nagyságától és a resectio radikalitásától függ. IhCh magas- és alacsony molekulasúlyú cytokeratinokkal pozitív. A proliferatív LI a recidívákban egyre magasabb. *Adamantinomatosus forma:* többrétegű laphám széles kötegeiből áll, a kötegek szélén a hám gyakran hengerded, centrálisan szivacs-szerűen átalakul, a cystákban ellapul. A cysták tartalma „wet" (nedves, nedvdús) keratin, cholesterol-kristályok, nodularis, „gépolaj" szerű anyag. Hiányzik az epidermoid cysták lamellált keratinja. *Papillaris craniopharyngeoma*: nincs benne az előző formára jellemző „nedves" (wet) keratin, a gépolaj-szerű tartalom, nincs spongiosus-centralis átalakulás és peripheriás columnaris réteg. Az ellapult hám legtöbbször fibrovascularis tengelyek mentén helyezkedik el.

3.3.16. Környező struktúrák tumorai

3.5.16.1. Glomus jugulare paraganglioma (chemodectoma (8680/1): az os temporale arrosiója útján a kisagy-hídszögletben jelenhet meg, infiltrálhatja a temporalis lebenyt, subarachnoidealisan terjedve a hátsó skálában okozhat áttéteket.

3.3.16.2. Chordoma (9370/0): a notochord daganata, melyre myxoid matrixban elhelyezkedő, lobulusokat alkotó, vacuolizált. (physalipherosus) sejtek, esetenként porc található.

A koponyacsontokból osteomák, óriás-sejtes csont tumorok, osteosarcomák és chondrosarcomák különböző típusai, nasopharyngealis daganatok (carcinomák, rhabdomyosarcoma, lymphoepithelioma, az orbita tumorai, a skalp bőrének daganatai terjedhetnek *per continuitatem* az intracranialis térbe.

3.3.17. Cysták és malformatív daganatok

A fejlődési rendellenességek és cysticus elváltozások lehetnek neuroepithelialisak vagy más eredetűek, növekedési potenciáljuk általában korlátozott.

3.3.17.1. Rathke-tasak cysta (26500): intra- vagy suprasellaris, köbös vagy hengeres, ciliált hámmal bélelt tömlő, amiben kehelysejtek is előfordulnak. A cytologiai elemek azonosak a „középső" lebeny helyén, normálisan is előforduló képletek sejtjeivel.

3.3.17.2. Dermoid cysta (9084/0), epidermoid cysta (33410), dermalis sinusok: a velőbarázda záródása kapcsán keletkező inclusiókból származtathatók. A dermoid tömlők a falukban található bőrfüggelékek alapján különíthetők el az epidermoid cystáktól, melyek differenciált, szarut termelő laphámmal béleltek. A hátsó skálában és a parapituitaris régióban a leggyakoribbak. Kiszabadult tartalmuk granulomatosus meningitist okoz. Primer malignus formájuk nagyon ritka, a secunder malignizálódás is kivételesnek számít. Dermalis sinussal szövődhetnek a sacralis régióban, illetve nagyritkán occipitálisan.

3.3.17.3. Arachnoidealis cysták: leggyakrabban a Sylvius árok vidékén, a cerebello-pontin szögletben és spinalisan fordulnak elő. Faluk elvékonyodott arachnoidealis sejtekkel fedett, vascularizált kollagénes hártyából áll. A WHO beosztásban nem szerepel.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.17.4. Neurogliális cysta (26630): astrocytákkal vagy ependyma sejtekkel bélelt tömlő.

3.3.17.5. Intracranialis endodermalis és respiratoricus epithelből származó cysták: vékony kötőszövetes rétegen ülő, ciliált sejteket és kehelysejteket tartalmaznak, extracerebrálisak.

3.3.17.6. Spinalis enterogen cysták (26660): intra-, vagy subduralis, hengerded hámmal bélelt, spinalis képletek.

3.3.17.7. A III. kamra colloid cystája (33790): kollagénből álló falú, köbös-hengeres hámmal bélelt, PAS + , illetve lipid jellegű, néha hypha-szerű képletekkel keveredett tartalmú benignus laesiók.

A hamartogen laesiók gliális és neuronalis, változó mértékben differenciált elemekből állnak.

3.3.17.8. Hypothalamicus neuronalis hamartoma (75500): benignus, de endocrinopathiákkal jár.

3.3.17.9. Primaer meningealis glioma: lehet cranialis vagy spinalis, glialis ectopia eredménye, ugyanúgy, mint a nasalis glialis heterotopia (26160) sebészileg kezelhető. A leptomeningealis gliomatosis létezését sokan vitatják.

3.3.17.10. Cystikus, hamartogen elváltozások: extraventricularis ependymalis cysta, plexus chorioideus cysták, a corpus pineale glialis cystája. Legtöbbször tünetmentesek, boncolási mellékletként találhatók.

3.3.18. Metastasisok

Az áttéti daganatok legtöbbje a tüdőből, az emlőből, melanoma malignumból, illetve a GI tractusból származnak. A metastasisok kb. 10-12%-a ismeretlen eredetű. A lágyburkokban relatíve gyakori a leukaemiás és lymphomás infiltráció, a carcinomák diffúz terjedése menigeosis carcinomatosa kialakulásához vezethet.

3.3.19. Gerincdaganatok

A gerincvelőhöz viszonyított helyzetük alapján három csoportba oszthatók: **extraduralis daganatok** (28%); **intraduralis extramedullaris**, más szóval **juxtamedullaris daganatok** (52%) és **(intraduralis) intramedullaris daganatok** (20%). (A zárójelben megadott előfordulási gyakoriság az idegsebészeti praxisban előforduló, tehát idegrendszeri tüneteket okozó gerincdaganatokra jellemző, egyébként az extraduralis elhelyezkedésű csigolya metastasisok az előrehaladott daganatos megbetegedések akár 50%-ban előfordulhatnak.)

A **jóindulatú extraduralis** daganatok igen ritkák. Közéjük sorolhatók a **chordomák**, melyek az embryonalis notochord maradványából indulnak ki, lassan növő, de kiújulásra hajlamos daganatok, elsősorban a clivus környékén/craniocervialis átmenetben gyakoriak; az **osteoid osteoma**, **osteoblastoma**, melyek benignus, hasonló szöveti elemeket tartalmazó (utóbbi 1cm-nél nagyobbra nő), radikális eltávolítás esetén gyógyítható elváltozások; az **aneurysmás csontcysta**, mely főként a második élet-évtizedben jelentkező, vékony corticalis réteggel övezett, erősen vascularisált lépesméz-szerű üreget formáz, s nem kellően radikális eltávolítás esetén könnyen recidivál. A **chondrosarcomával** ellenétben, mely scleroticus elemeket is tartalmaz, és malignus elváltozás, az **osteochondroma** (chondroma) egyértelműen benignus, érett hyalin porcból indul ki. Az óriássejtes tumor vagy **osteoclastoma** lyticus tumor, mely a csont „collapsusához" vezet, „pseudomalignus" természetű: azaz kiújulásra hajlamos és elvétve tüdő metastasist is adhat, s a koponyacsont mellett (főként os sphenoidale) leggyakrabban a sacrumban fordul elő. A benignus csigolya **haemangioma** incidenciája 10% köré tehető, az esetek egy harmadában több - akár öt, nem összefüggő szegmentumot is érintő -, főként az alsó thoracalis és lumbalis szakaszon előforduló elváltozás, mely ritkán okoz tüneteket. „Agresszív" formája ritka (ez is beningus), főként a thoracalis szakaszon az elviselhetetlen fájdalom mellett a gerinccsatornába terjedve tüneteket okozhat. Szükség esetén embolisatio, vertebroplastica vagy végső soron sugárkezelés jöhet szóba.

Ugyancsak exraduralisan található a **myeloma multiplex**, mely a csontvelőben kialakuló plazma-sejt proliferatio, solitaer formáját **plasmocytoma**ként említik. Általában monoclonalis IgA vagy IgG termelése alapján könnyen diagnosztizálható elváltozás. Az **eosinophil granuloma** vagy vertebra plana lyticus elváltozás, mely esetleg csigolya compressiot okozva tehet szükségessé műtéti beavatkozást. **Ewing sarcoma** primaer esetei ritkán érintik a gerincoszlopot, ezek a - főként a második élet-évtizedben jelentkező - rendkívül rosszindulatú daganatok inkább metastasisként jelennek meg a csigolyákban.

Az **extraduralis** daganatok döntő többsége áttéti: elsősorban *prosztatarák, tüdő-, emlő-, vese- és a pajzsmirigyrák* csigolyaáttétei terjednek be a gerinccsatornába. **Juxtamedullaris** daganatok túlnyomó többsége *meningeoma*, ill. *neurofibroma*. Ezeknél ritkábbak az *angiomák, fibromák, lipomák, dermoidok*. A meningeomák általában a dura belső felszínéhez tapadnak, hosszúkás szilva alakú tumorok, amelyek a gerincvelőn benyomatot alkotnak, de azt nem infiltrálják. A neurofibromák a gerincvelői gyökerek Schwann sejtjeiből és fibroblast elemeiből fejlődnek. Az extraduralis daganatok jellegzetes fajtái az ún. homokóra tumorok, melyek a gerinccsatornából beterjednek a mellüregbe a kitágult foramen intervertebralen keresztül. Az **intramedullaris** daganatok gerincvelő szürke-, vagy fehérállományából indulnak ki, leggyakrabban az *ependymomák és astrocytomák* csoportjába tartoznak. (*A juxta- és intramedullaris daganatok szövettani sajátosságait illetően a megfelelő fejezetekre utalunk.)*

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (C.)

Elekrofiziológiai vizsgálatok szükségessége a lokalizációtól függ (EEG, EMG, somatosensoros-, motoros-kiváltott válasz).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5. Diagnosztikai algoritmusok C.

Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során

A tumor resectio radikalitását CT(MRI)-vel javasolt ellenőrizni a korai posztoperatív időszakban. Amennyiben a daganat lokalizációja a teljes radikalitást lehetővé teszi „maradványtumor" esetén második korai műtét is indikált lehet.

Általában sémaszerű betegkövetést (CT, MR) nem írunk elő. Recidív tünetek jelentkezésekor a kivizsgálás elsősorban az MR-rel történik, de a nukleáris medicina eszközei (SPECT, PET/CT) is hasznos információval szolgálnak, különösen a postoperatív irradiatio esetén fellépő sugár-necrosis és a recidiv tumor elkülönítésének vonatkozásában.

A neurologiai betegvizsgálatnak, az elektrofiziologiai vizsgálatoknak (agytörzsi tumorok követése) továbbá a hormonszintek (hypophysis tumorok) és tumormarkerek rendszeres vizsgálatának (primaer tumor progressioja, új metastasisok megjelenése) is szerepe van a betegkövetésben.

III. Kezelés

*(*Az idegrendszeri daganatok sajátosságai miatt a protokollokra vonatkozó EüM-formai követelményektől e fejezetben kismértékben eltértünk!)

Általános kezelési elvek

(C.) Az általános kezelési formák közé tartoznak az intrakraniális nyomás csökkentésére irányuló eljárások (ozmotikus dehydráló szerek**: Mannitol, glycerin, hypertoniás NaCl, albumin; húgyhajtó szerek: pl. iv. Furantral; ödéma-csökkentés: steroidok). Occlusiv hydrocephalust okozó daganatok műtéti előkészítésére, a fenyegető beékelődés megelőzésére külső kamrai drainage, endoszkópos III. kamra ventriculostomia, vagy liquor-shunt rendszer beültetése végezhető.**

(B.) Antiepilepticumok prophylacticus alkalmazása **semmilyen agydaganat esetén sem gátolta meg epilepsia későbbi kialakulását.**

(C.) **Azokban az újonnan kórismézett daganatos esetekben, ahol az anamnesisben nem szerepel epilepsia, antikonvulzív szerek prevetnive adása nem javallt.**

Az idegrendszeri daganatok sebészi kezelésében **az onkológiai sebészet elvei** gyakran csak részben vagy egyáltalában nem érvényesülhetnek. Elsődlegesen a daganatok lokalizációja szabja meg a radikalitás mértékét. Vezérelv az ép idegrendszeri struktúrák messzemenő megtartása, a szöveti károsításból eredő morbiditás minimalizálása a minél teljesebb daganat eltávolítás mellett. Ha a radikalitás nem teljes, az onkológiai társszakmák lehetőségeit mindenképp mérlegelni kell.

Az agydaganatok gyakran okozhatnak olyan **neuropszichológiai elváltozások**at, amelyek a betegeket korlátozzák a kezelésükhöz szükséges döntések meghozatalában, megértésében. Ilyen esetekben a diagnosztika és a terápia előfeltétele, hogy felelős hozzátartozóval személyes konzultáció történjen. Ez egyébként, csaknem minden agydaganat műtét előtt is ajánlható, hiszen a műtéttel kapcsolatos morbiditás olyan állapotromlás kockázatát foglalja magában, amelynek ellátásához, az esetleges gondozáshoz a hozzátartozók együttműködése, segítsége igen fontos lehet.

1. Gyógyszeres kezelés (C.)

1.1. Az agydaganatok gyógyszeres kezelése.

A neuro-onkológiában jelentősége a sebészet és a sugárterápia mellett egyelőre lényegesen kisebb, azonban genetikai vizsgálatok segítségével egyre több prognosztikai és prediktív markerre derül fény. Az eredmények biztatóak..

Az elsődleges agydaganatok gyógyszeres kezelése nem tartozik az onkológia sikerterületei közé. Ennek elsősorban a daganatsejtek elsődleges rezisztenciája és a gyógyszerek bejutását jelentősen befolyásoló vér-agy gát az oka.

A kemoterápiás szerek közül csak néhány bizonyult alkalmasnak arra, hogy megfelelő tumorölő koncentrációt érjen el a vér-agygát által védett szövetekben.

A **nitrozó-ureák** csoportjába tartozó lomustin (CCNU), carmustin (BCNU), nimustin (ACNU) bizonyította először megfelelő penetrációját a központi idegrendszerbe. A vincristin és a procarbazin irodalmi adatok alapján jó kiegészítője a felnőttkori daganatok kemoterápiás protokolljainak. (PCV-kezelés). Az **imidazol** származékok egyik képviselője, a temozolomide (Temodal) kiemelkedően hatékony monoterápia formájában is. A methotrexat igen magas koncentrációt képes elérni a liquorban, vízoldékonysága miatt intratecálisan is adható. Más készítmények, mint pl. az irinotecan, carboplatin, cisplatin, teniposid, idarubicin, busulphan klinikai vizsgálatokban nem bizonyultak hatékonynak. Kevés tapasztalat gyűlt még össze a vér-agygáton könnyen átjutó célterápiás kezelési lehetőséget jelentő tirozine-kináz gátló szerekről, vagy az egyéb EGFR-blokkoló monoklonális-antitest terápiáról.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Bár a daganatok igen változatos szövettani megjelenésűek lehetnek, a gyógyszeres és/vagy sugárkezelésre adott választ alapvetően az osztódó sejtek arányát tükröző grádus, esetleg glioblastoma esetében a DNS-repair mechanizmusok megléte vagy hiánya határozza meg. Ezt az enzimműködést az MGMT-gén (metil-guanil-metil-transzferáz) kódolja.
(B.) A gliómák, elsősorban az oligodenrogliomák esetében egy kromoszóma eltérés, az 1p19q allélvesztés prediktív markerként jelzi a sugár/kemoterápiára adott kedvező választ. Ezekben az esetekben jobb progressziómentes túlélést igazoltak vizsgálatokban, azonban a teljes túlélésben különbséget nem találtak.
A gliómák kezelésében alapvetően „high grade" és „low grade" jellemzők határozzák meg a gyógyszeres kezelési stratégiát.
Agyi áttétek és gyógyszeres terápiájuk: Az agyi áttétek száma emelkedik. Ennek oka a szolíd daganatok egyre jobb kezelési lehetőségei, azonban az adjuváns és metasztatikus daganatok kezelési protokolljaiban kevés olyan szer található, mely átjut a vér-agy gáton. A betegek „megérik" az agyi áttét kialakulását, míg korábban, évekkel ezelőtt meghaltak a tüdő, máj áttétek következtében.
Az átlagos túlélés az agyi áttét megjelenése után alig több, mint 6 hónap. Az általános kezelés alapelve az RPA klasszifikáció alapján megfogalmazott ajánlás kell hogy legyen.
A gyógyszeres kezelés lehetőségei igen szerények, általában az alapbetegségnek megfelelő kemoterápiát alkalmazzuk. Melanoma malignum agyi áttétjeinek kezelésére a temozolomide tartalmú kemoterápiákat próbálják nemzetközi vizsgálatok keretein belül.
A tirozine-kinaze gátlók (gefitinib, lapatinib) egyre több szolíd daganat terápiájában kerültek alkalmazásra. Mivel átjutnak a vér-agy gáton néhány daganattipus esetében nemzetközi propektív vizsgálat keretén belül már profilaktikus hatásukat is figyelik.

1.2. Gyógyszeres terápia részletes algoritmusa

1.2.1. "High grade gliomák":

1.2.1.1. Glioblastoma multiforme:
Külön tárgyalást igényel, mert nagyobb előfordulási aránya, rossz prognózisa miatt több vizsgálatban kiemelten szerepel.
(A.) 1. Felnőttkori újonnan diagnosztizált GBM:
Az **EORT/NCIC** 2005-ben közölt közös vizsgálata (Ez az eddigi egyetlen, túlélési előnyt is bizonyító, RCT!) „A"szintű evidenciát szolgáltatott arra, hogy a frissen diagnosztizált glioblastoma multiforme esetében a műtétet követő temozolomide kezelést radioterápiával kiegészítve a 2 éves teljes túlélést jelentősen megnyújthatjuk. A túlélési előny legnagyobb az RPA III és IV.-es csoportban. (lsd. RPA klasszifikáció!)

Kezelési séma:
Fokális radioterápia mellett (30x2 Gy, 2-3 cm-es biztonsági zónával) 75 mg/m^2 temozolomide per os 42 napon át (hétvégéket is beleértve) majd ezt követően 150-200 mg/m^2 temozolomide/nap 5x, 28 naponként ismételve 6 ciklusig. A kezelés ideje alatt szoros vérképkontroll és Pneumocystis carinii profilaxis indokolt.
A jól definiált (RPA III-IV. és/vagy metilált MGMT-gén hordozók) betegcsoport esetében a 2 éves túlélők aránya 46% szemben a hagyományos terápiával. (Az MGMT-gén pontos szerepe még további bizonyító erejű vizsgálatokkal tisztázandó.)

(C.) 2. Terápiára rezisztens daganatoknál, recidíva, vagy a beteg rossz általános állapota esetén:
temozolomide monoterápia, BCNU monoterápia, cisplatin + BCNU kezelés jön szóba
Esetlegesen nemzetközi vizsgálat keretén belül tirozine-kinaze gátlóktól várható eredmény..
Temozolomide monoterápia:
Első ciklus: 150 mg/m^2 temozolomide kapszula 5 napon keresztül majd 23 nap szünet
Második ciklustól 200 mg/m^2 öt napon keresztül, 23 nap szünetet követően még 5 cikluson át.
BCNU monoterápia:
250 mg/m^2 BCNU iv., 41 napos szünetet követően ismetelve , 6 cikluson át.

1.2.1.2. Anaplastikus astrocytoma, oligodendroglioma, oligo-astrocytoma (Grade III.):
Adjuváns, vagy elsővonalbeli kezelés:
Az 1970-1990 közötti közlemények retrospektív metaanalízise alapján alkalmazzuk a „high grade gliomák" adjuváns kezelésénél a Procarbazin-CCNU-Vincristin kombinációt a radioterápia kiegészítésére, melyben az adatok alapján 15%-ról 20%-ra javítja a 2 éves túlélést a sugárkezelés mellett alkalmazott gyógyszeres terápia.
Prospektív bizonyító erejű vizsgálatok jelenleg is folynak. Az EORTC/RTOG 2004-ben közölt fazis III. tanulmányából világosan kiderül, hogy az 1p19q LOH genetikai malformációt mutató daganatok jobban reagálnak a kezelésre, mint ahol nincs deléció. A betegségmentes túlélésben szignifikáns előny mutatkozik a sugárterápia mellett PCV protokoll szerint kemoterápiát is kapó csoportban, azonban ez nem jár egyértelmű túlélési előnnyel.
A PCV (Procarbazin-CCNU-Vincristin) ***kezelési séma*** a következő:

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Procarbazine: 60 mg/m^2 per os, 8-21 napon
Lomustine: 110 mg/^{m2} per os, 1. napon
Vincristine: 1,4 mg/m^2 iv., 8. és 29. napon
6 ciklusban ismételve
Megjegyzés: a CCNU egyedi import utján szerezhető be, finanszírozása PCV kombinációban egyelőre nem megoldott.
Helyette alkalmazható a BCNU monoterápia (esetleg egyéb BCNU tartalmú kombináció)
Terápiára nem reagáló tumoroknál vagy recidíva esetén:
Temozolomide monoterápia, BCNU-monoterápia, esetleg studyk keretein belül tirozine-kinaze gátló szerek

1.2.2. „Low grade gliomák"
A „low grade gliomákat"vizsgálva rossz prognózis esetén 5-7 éves, jobb prognózis esetében akár 10-15 éves átlagos túlélést számolva, nagyon fontos tudnunk a kemoterápia várható előnyeit, hogy felvállalhassuk annak hosszú távú mellékhatásait is. A radioterápia mellett adott kemoterápiák kedvező hatásait az EORTC különböző studyk révén vizsgálja. Feltehetően multidiszciplinális megközelítést igénylő terápiás konszenzus alapján lehet az optimális kezelési módot megtalálni betegeink számára.
A futó vizsgálatok választ adnak majd arra, hogy az adjuváns, neoadjuváns kezeléseknek van-e szerepe a „low grade gliomák" ellátásában.
Egyelőre egyértelmű állásfoglalás nincs. Magas rizikócsoportba tartozó progresszív gliomák esetén (a beteg 40 évnél idősebb, a daganat >6 cm, az ellenoldalra átnyúlik, neurológiai tüneteket észlelünk) kemoterápia megkísérelhető. Ez általában BCNU moterápiát, vagy BCNU tartalmú kombinációt jelent.

1.2.3. Felnőttkori medulloblastoma:
Ritkán fiatal felnőttkorban is előforduló daganat, mely hajlamos liquor-szórásra. A neuroaxis teljes besugárzását követően BCNU és /vagy Vincristin monoterápiával írták le a legjobb eredményeket.Az alacsony betegszám miatt bizonyító erejű vizsgálat nem áll rendelkezésünkre, csak sporadikus közlemények számolnak be tapasztalatokról. Recidiva, távoli áttét kialakulásakor néhány esetben sikerrel alkalamazták a temozolomidot is.

1.2.4. Primer központi idegrendszeri lymphomák:
A lymphomák kezelésében használatos protokollok (CHOP, ABVD, stb.) komoly mellékhatásokkal járnak, azonban nem hoznak jobb eredményt, mint a Methotrexat monoterápia. Nagy dózisban alkalmazva, leukovorin protekció mellett, esetlegesen intratekális kiegészítéssel, sugárterápiával közel 4 éves túléléseket érhetünk el.

1.2.5. Hypophysis tumorok. Az idegsebészeti gyakorlatban a hypophysis benignus adenomái a leggyakoribbak. Ezek a tumorok mirigyes szerkezetűek, megjelenésükben, morfológiailag hasonlóak az eredeti szövetekhez. A sejthatárok élesek, a sejtek nem vagy kismértékben pleiomorphak, magvacskák alig észrevehetők, és mitoticus aktivitás ritkán látható. A hypophysisből származó malignus daganatok ritkák, és az összes hypophysistumorok 1-2%-át képezik. Valódi létezésüket sok szerző megkérdőjelezi; gyógyszeres kezelési lehetőségei megegyeznek az agytumorok kezelésében leírtakkal.

1.3. Ajánlott gyógyszeres kezelés (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)
A többi szolid daganattól eltérően (emlő, colorectális daganatok, stb.)az alacsony betegszám, a kevés nemzetközi összehangolt vizsgálat miatt a legutóbbi évekig alig néhány olyan bizonyító erejű prospektív vizsgálattal rendelkeztünk, melyek alapján „A" szintű evidenciák születtek volna. Retrospektív metaanalízisek alapján lehet a ritkán előforduló daganatok kezeléséről képet alkotnunk. *A főbb tanulmányok eredményét, összefoglalását illetően irodalomjegyzékünkre és honlap-gyűjteményükre utalunk.*

2. Sebészeti jellegű ellátás
Mint arra a korábbi fejezetekben már utaltunk, agydaganatsebészetet csak a **mikrosebészet** technikai és személyi feltételeinek megléte esetén szabad végezni. A korszerű **neuroanaesthesia** és a **neurointenzív** háttér elengedhetetlen. (A **digitális képalkotás** által vezérelt **stereotaxiás navigáció** alkalmazása subcorticalis vagy eloquens területeken lévő daganatok eltávolítása esetén szükséges; érdús tumorok **preoperativ embolisatio**ja előnyös!)

2.1. A sebészi beavatkozás típusai:

2.1.1. Célzott próbabiopsia
Olyan elváltozásokra jellemző radiologiai jelek esetén indokolt, melyek kezelése elsősorban nem sebészi, illetve olyan esetekben, amikor a sebészi kezelés morbiditási/mortalitási kockázata igen nagy. Általában mély fehérállományi, törzsdúci, nehezen vagy nagy morbiditással feltárható daganatok esetén indikált. Lymphomára jellemző neuroradiológiai adatok esetén első eljárásként alkalmazandó. Corpus pineale táji daganatok kezelése esetén is ajánlható.Lehet stereotaxiás, furatlyukból vagy craniotomiából végzett ún. szabad biopsia.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.2. Palliatív műtéti megoldások
Művi liquorelvezetések: ventriculo-peritonealis, esetleg ventriculo-atriális shunt insertio. Decompressio: decompressiv craniectomia, vagy lebenyreszekció (pl. temporalis lebeny) koponyaűri nyomáscsökkentés céljából.

2.1.3.Endovascularis terápia erősen vascularisalt tumorok reszekció előtti embolisatioja.

2.1.4. A sebészi beavatkozások ajánlott módjai:
Sebészi stratégiai szempontok: 1. Lehetőleg teljes eltávolítás, 2. Maximális biztonság (tünetek okozása nélkül), 3. Lokalizáció figyelembe vétele a műtéti tervezésnél.
Az idegsebész általában hajlik az onkológia más modalitásaira támaszkodni és csak részleges tumor eltávolítást végezni, amennyiben a tumor resectio közben felismeri, hogy a teljes radikalitás további idegrendszeri funkciókiesésekkel járna.

A mikrotechnika térnyerése az agydaganatok sebészetében még jobban megerősítette ezt a szemléletet. Az ún. „key hole" technika lényege, hogy az anatómiai „természetes csatornákon" (mint pl. cisternák, sulcusok) át éri el, tárja fel a daganatot a sebész az operációs mikroszkóp biztosította 7-25X nagyítás és kiváló megvilágítás mellett, s ún. „tumorectomát" végez, azaz a környező agyállomány érintése nélkül a tumort belülről kisebbítve kísérli meg a daganat teljes eltávolítását. A mikroszkópos technika a daganatszövet ép állománytól való elkülönítését is javítja a hagyományos „makrotechnikákhoz" képest.

A feltárás megválasztását a tumor lokalizáció szabja meg, a legrövidebb utat biztosító anatómiai „csatornát" kell követni. Yasargil véleménye szerint nincs az agynak olyan pontja, amely a „liquor utaktól", azaz a feltárási „alagutaktól" 2 cm-nél távolabb lenne. Ajánlott digitális képalkotás által vezérelt stereotaxiás navigáció alkalmazása subcorticalis vagy eloquens területeken lévő daganatok eltávolítása esetén!

2.2. Sugárkezelés
A sebészethez hasonlóan helyi kezelési mód. Célja a daganatpusztító dózisú energia eljuttatása a megfelelő helyre az ép szöveti sugárterhelés lehető elkerülésével. Alkalmazása lehet egyedüli, vagy multimodális terápia részeként sebészettel és/vagy kemoterápiával kombinálva.A sugárkezelés módszerei:
2.2.1. Teljes agykoponya frakcionált besugárzás (Whole brain radiotherapy /wbrt/). Az egész agy céltérfogat. Csak megavoltos sugárforrással (kobaltágyú, lineáris gyorsító) és csak megfelelő általános állapotú kooperábilis betegen végezhető. Egyszerű technika, 1,8-2-2,5-3-(4) Gy frakciókkal, (20)-30-50 Gy összdózissal, kezelési idő 1-6 hét. Indikációja: Elsődleges, egyedüli sugárkezelés opusra alkalmatlan, de verifikált kiterjedt agydaganatoknál indikált. Egyéb onkoterápiával kombinált külső sugárkezelés (a daganat biológiai sajátosságai, ill. a társszakmák korlátai miatt jön szóba): preoperatív tumor kisebbítő besugárzás (csak ritkán, pl. medulloblastománál fordulhat elő, nem rutinszerű része az onkoterápiás tervnek), posztoperatív irradiatio radikális műtét után a kiújulás esélyének csökkentésére (adjuváns), vagy subtotalis resectio után a kezelés komplettálására indikált Grade III-IV. daganatoknál, radiokemoterápia: relatív sugár-, ill. kemoterápia-érzékeny, kiterjedt daganatoknál (pl. medulloblastoma, astrocytoma Grade III) , agyi metasztázisok esetében palliatív / adjuváns / salvage ellátásként alkalmazandó.
2.2.2. Részleges agybesugárzás (focal brain radiotherapy, FBRT). A tumorágy posztoperatív adjuváns besugárzása, azaz szűkített célvolumen, az ép struktúrák kíméletével.**Konformális besugárzás:** az FBRT leginkább ép-szövet-kímélő változata, amelynél több irányú besugárzás nyalábjait a besugárzó fejbe épített blenderendszer mindannyiszor a daganat adott irányú vetületéhez igazítja. Így minden irányból kizárólag a daganat térfogatában nyelődik el a sugárenergia.
2.2.3. Sugársebészet (sztereotaxiás sugársebészet, SRS, „pontbesugárzás"). Az idegsebészeti és a sugárterápia határterületi disciplinája, noninvazív teleterápiás eljárás, melynek során egyetlen ülésben adják le a kívánt sugárdózist. Lars Leksell idegsebész, 1951-ben Stockholmban készített először „gamma-kés"-t (GK), amely az agy térbelileg jól körülhatárolt célterületének konvergencia elven alapuló egy-dózisú besugárzására alkalmas. Eleinte funkcionális műtétekre, a törzsdúcok területén 1-1 jól meghatározott, piciny laesio létrehozására (thalamotomia, pallidotomia) használták.
A cél-térfogaton belüli agyállományt az abszorbeált nagydózisú sugárenergia elroncsolja (vagyis szándékolt sugárnecrosis jön létre). A sztereotaxiás sugársebészet egyik jellemzője a submilliméter nagyságrendű precizitás (miután ezt „frame based" sztereotaxiával érik el, csak koponyán belüli cél-térfogatok kezelésére használható). A sugársebészetet emellett az jellemzi, hogy a cél-térfogaton kívül az isodosis meredeken csökken, ezáltal a beteg agyterülettel szomszédos egészséges szövetek nem-, vagy legalábbis nem kritikus sugárenergiát abszorbeálnak. A sugársebészet tehát nem a frakcionált besugárzás sugárbiológiai elvén, azaz a beteg sejtek nagyobb sugárérzékenységén alapul. Az ép szövetek sohasem kerülnek bele - szemben a klasszikus sugárterápiával - a besugárzott célvolumenbe. A módszer 1987 óta „finomodott". Nem minden esetben szükséges szövetelhalást okozó nagyságú sugárenergia alkalmazása, hanem sugárbiológiailag jól definiált szöveti hatás elérése a cél, mint pl. arterio-venosus angiománál: a hajszálerek belhártyájának burjánzásra bírása, amely aztán fibrosis révén a kóros kisereket elzárja, s a vérzés veszélyt megszünteti; vagy daganatok esetében éppen a kóros sejtburjánzást megállítja.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Sugársebészeti kezelésre technikailag több lehetőség van:

A **GK** jelentette első technikai megvalósítást. A GK Magyarországon jelenleg már elérhető. A GK-t az 1990-es évek végéig egyedül gyártó cég a készülék használatából származó sugársebészeti adatokat és eredményeket összegyűjtötte, a sugársebészeti kezelések standardját képezve.

A GK jellemzője a ± 0,3 mm mechanikus, tehát igen nagy pontosság a fókusz pontban; ± 0,1 mm pontosság a sisak beállításánál; ± 0,1 mm pontosság a keret beállításnál, 0.035 ml legkisebb kezelési térfogat. A Leksell Gamma Plan egy integrált interaktív komputer-program a GK tervezéshez. Kétszázegy 1 mm átmérőjű Kobalt-60 forrás van elhelyezve egy üres félgömbben úgy, hogy az egyes sugarak egy fókuszpontban (Unit Center Point) találkoznak. Ennek hibahatára ± 0,3 mm. Négy kollimátor (blende) rendszer áll rendelkezésre, hogy a fókuszpontban 4, 8, 14, vagy 16 mm átmérőjű Kobalt 60 „sugárgömböt" hozzon létre. E sugárgömbökkel lehet a beteg agyterületnek megfelelő iso-dosissal besugárzandó térformát létrehozni, bármilyen komplikált alakzatról van is szó.

A GK előnye a nagy pozicionálási pontosság, hátránya, hogy csak koponyán belüli (esetleg fej-nyak területi) céltérfogatok kezelésére alkalmas, valamint - miután stereotaxiás kerettel történik a kezelés - csak sugársebészeti kezelésre alkalmas. Manapság ugyancsak hátránynak tartható, hogy fix telecobalt töltetekkel működik!

A GK elterjedésével párhuzamosan ***a lineáris gyorsítóval (*LINAC*) végzett stereotaxiás pontbesugárzás*** is dinamikusan fejlődött. A test bármely céltérfogatának besugárzására alkalmas gyorsítókat különböző adapterek (asztalmerevítő, piciny kollimátor-rendszerek, stb.) segítségével teszik alkalmassá sugársebészeti kezelésekre. A gyorsítók esetében ugyancsak lehetőség van egy félgömb felület bármely pontjáról (irányából) leadni a sugárnyalábot, hiszen a „gantry" 360°, az asztal pedig 180°-ban elforgatható. A 90-es évek közepe óta működnek ún. dedikált gyorsítók, melyekben a fenti kiegészítések eleve beépítésre kerültek. Ezek az eszközök már megközelítik a GK pontosságát.

Újabban a gyorsítókhoz a daganat alakjához igazodó sugárnyaláb előállítását automatikusan elvégző ún. „mikro-multileaf" kolimátorokat is gyártanak, melyekkel a konformalis sugársebészeti kezelés is megvalósítható. Ez különösen szabálytalan alakú céltérfogatok kezelése esetén előnyös.

Minden gyorsítóval (a sugársebészeti adapterek alkalmazásával) megvalósítható az ún. ív-therapia („arc therapy"), de a „micro-multileaf" kollimátorok alkalmazásával a „conformal arc", „conformal beam" technika is használható. Amennyiben a „micro-multileaf" collimátort, valamint a LINAC-ot vezérlő számítógépek között megfelelő kommunikáció van, úgy a „dynamic arc", és az intenzitás-modulált besugárzásra (IMRS) is lehetőség van. Ez utóbbiak segítségével növelni lehet a sugárkezelés conformalitását. Természetesen ezek kihasználásához bonyolultabb sugártervezésre van szükség, melyet a modern számítógépek és programok nagyban segítenek („inverse planing"). Nem kis kihívást jelent az utóbbiak esetén annak ellenőrzése, hogy a sugárkezelés a terveknek megfelelő módon történt-e meg. Magyarországon sugársebészeti kezelés jelenleg több intézetben lehetséges. Van, ahol circularis ív therapiát, másutt az előbbiek mellett conformalis sugárkezelést is tudnak végezni.

A LINAC-alapú stereotaxiás sugárkészülék előnye, hogy viszonylag olcsó, a koponyán belüli sugársebészeti kezelés mellett lehetővé teszi a test bármely területének precíz frakcionált stereotaxiás sugárkezelését (SRT) is.

A legmodernebb sugársebészeti berendezések már összemossák az e pont alatt leírt sugársebészeti kezelés és a következőkben taglalandó (frakcionált) stereotaxiás sugártherápiás eljárások határvonalait. Az ún. **CyberKnife** egy olyan, kisméretű gyorsítót tartalmaz, melyet egy robotkarra szereltek. A robotkart egy navigációs rendszer vezérli, így a célterület elmozdulásait a készülék automatikusan leköveti, miközben a sugárkezelést végrehajtja.

Csak az alkalmazott technika szab határt a sugársebészeti úton egyetlen ülésben kezelhető céltérfogatok számának; reálisan maximálisan négy céltérfogat kezelését tudjuk elvégezni a daganatok szövettani típusa, lokalizációja, egymáshoz és a védendő agyi strukúrákhoz való viszonya alapján. A dóziseséshez az ép szövetek felé legkevesebb 7-15%-nak kell lennie mm-enként.

A sugársebészeti indikáció felállításának általános kritériumai: a stereotaxiás pontbesugárzás során a daganat térfogata korlátokat jelent, általában 30 cm^3-nél kisebb volumenű körülírt, jól elhatárolt laesiokat lehet kezelni. Minden egyes esetben meg kell vizsgálni, hogy a stereotaxiás pontbesugárzás-nál jobb alternatív kezelési lehetőségek rendelkezésre állnak-e. Az alternatív terápiás lehetőségeket a gyógyítási hatékonyság, a gyógyítási dinamika és a terápiás cél szempontjából kell elemezni. Vizsgálat tárgyát képezi az alternatív terápiás módszer invazivitása és annak mellékhatásai, esetleg szociális, gazdasági, financiális szempontjai.

Indikációja (idegsebészeti): a központi idegrendszer fenti nagyságú elváltozásai, melyek általános vagy helyi, esetleg onkológiai szempontból műtéti megoldásra alkalmatlanok:benignus tumorok (acusticus neurinomák/schwannomák, meningeoma, pinealoma, hypophysis adenoma, agyalapi chordoma),malignomák (elsősorban agyi áttétek), arteriovenosus malformatio, ritkábban primer agyadaganat (jobbára recidíva).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.2.4. Stereotaxiás agyi sugárterápia (SRT)

E módszer több ülésben alkalmazza az előbbi fejezetben bemutatott pontbesugárzást. Technikailag egyetlen különbséget a céltérfogat rögzítése jelent: miután a beteget több ülésen át ugyanabba a pozícióba kell visszahelyezni, a test (koponya) rögzítését hőre lágyuló maszkokkal, testfelületi fiduciálisokkal, ill. ezek „frameless" stereotaxiás ellenőrzésével érjük el. A sztereotaxiás sugárkezelés a magas konformalitás mellett a frakcionált besugárzás sugárbiológiai elvén, a beteg sejtek nagyobb sugárérzékenységén alapul!

2.2.5. Közelbesugárzás. Invazív brachyterápiás módszerek mesterséges izotópoknak a célterületbe juttatásával. **Interstitialis tűzdelés ^{125}I seed-del:** infiltratív növekvő inoperabilis primer agydaganatok hatásos palliatiójára, leggyakrabban frakcionált távolbesugárzással, ill. tumorkisebbítő műtéttel kombinálva: 10-25 isoGy dózis + 40-60 Gy teleterápia.

After loading technikával végzett brachyterápia. Körülírt, főleg a cystosus malignomák punctiójakor bevezetett applikátorokba ^{192}Ir, ^{60}Co, ^{225}Cf sugárforrással 10 Gy/0,5 cm/frakció átlagos dózisokkal 3-5 kezelés a kívánt palliatív hatás eléréséig.

2.3. A sugárkezelés integrálása az onkotherápiás algorhythmusokba

2.3.1. Primer kezelés

2.3.1.1. Neuroepithelialis tumorok

A gliomák primer és adjuváns kezelésének stratégiáját és a betegek prognózisát RPA beosztásuk határozza meg: életkor, általános állapot, a tumor grading, a neurologiai-mentalis status és az anamnézis hossza (akut, 3 hónál rövidebb-hosszabb) szerint 6 prognosztikai osztályba sorolhatók.

Elsődleges agydaganatban szenvedő beteg prognózisának becslése:

Prognosztikai osztály	Életkor	KPS	Szövettan	Neurológiai status	Anamnézis időtartama
1.	< 50 év	70-100	Gr 1-3	normális	> 3 hónap
2.	> 50 év	70-100	Gr 1-3	normális	> 3 hónap
3.a.	< 50 év	70-100	Gr 1-4	kóros	> 3 hónap
3.b.	< 50 év	90-100	GBM	normális	rövid
4.a.	< 50 év	< 90	GBM	enyhe tünet	rövid
4.b.	> 50 év	70-100	Gr 1-3	enyhe tünet	< 3 hónap
4.c.	> 50 év	70-100	GBM	neurol. deficit	< 3 hónap
5.	> 50 év	< 70	GBM	munkaképtelen	< 3 hónap
6.	> 50 év	< 70	GBM	kóros	< 3 hónap

Természetesen minden prognosztikai osztályban a sebészi megoldásé a vezető szerep, az elérhető eredmények a radikalitástól (R_0-R_1 rezekció vagy csak biopsia) és az adjuváns radio-kemoterápiától függenek. Mind a radioterápia módszereinek (konformalis, IMRT, stb) mind a kemoterápia fejlődése (Temodal) sokat javított a túlélésen:

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Egyes prognosztikai osztályoknál alkalmazott beavatkozások és prognózis:

Prognosztikai osztály	Sebészeti megoldás	Sugárterápia	Kemoterápia	2 év túlélés
1. - 2.	R_0 R1 Gr3 Bi Gr3	- Adjuváns? kuratív	- - ?	84-86%
3.a.	R_0:¢, R1- Bi, Gr3	Adjuváns!	?	25-43%*
3.b.	R_0, R1, - Bi,	Adjuváns!	Egyidejűleg kezdett	25-43%*
4.a.	R_0, R1,- Bi	Adjuváns!	Egyidejűleg kezdett	11-28%*
4.b.	R_0, R1,-Bi Gr3	Adjuváns	Egyidejűleg kezdett	11-28%*
4.c.	R0, R1-Bi	Adjuváns!	Egyidejűleg kezdett	11-28%*
5.	R_0, R1 Bi	Adjuváns! Palliatív	Egyidejűleg kezdett Konszolidációs?	7-16%* 7-16%*
6.	Bi, R1	csak tüneti ellátás	csaktüneti ellátás	4%

Idegsebészeti beavatkozás lehet R_0=teljes eltávolítás; R1=parciális reszekció; Bi=biopszia.
Posztoperatív adjuváns sugárkezelés a „kedvezőbb" szövettanú daganatokon belül csak a Gr3- as tumoroknál, illetve a Gr 4=GBM (glioblastoma multiforme) esetekben indikált.
Csak biopsziával igazolt „kedvező" prognózisú (Gr 1 és Gr 2) daganatoknál a sugárterápia kuratív, „rossz" kilátásúaknál (5. osztály) csak palliatív. Utóbbi eredményei egyidejűleg kezdett („konkurent") kemoterápiával javíthatók, s az 5. osztályban a palliatív sugárkezelés eredményének bebiztosítására (konszolidálására) kerülhet sor. A 6. prognosztikai osztályban a nem-sebészi daganatgyógyítás indikációja kétséges! A legmarkánsabb javulást a legmodernebb sugárterápia és kemoterápia (Temodál) eredményeképpen a 3.-as osztályú GBM eseteiben figyelték meg, illetve a 4. és 5. csoport túlélése is szignifikánsan nőtt.
A 3b- 5. prognosztikai csoportban az adjuváns kemo-radioterápia pl. megduplázza a 2 éves túlélést.
Retrospektív tanulmányok szerint nem radikális műtét után alkalmazott WBRT (supratentorialis astrocytoma: 50-60 Gy/5-6 hét minimum, cerebellaris astrocytoma: szűk mezőből 45-50 Gy,ependymoma: kiterjesztett mezőből 45-50 Gy (3 gerincvelő 20 Gy, vitatott) besugárzása szingifikánsan emeli a túlélést.

Prospektív klinikai vizsgálatok eredménye:
Patchell és mtsai (JAMA, 1998) randomizált prospektiv vizsgálata szerint posztoperatív sugárterápia esetén a lokális koponyaűri kontroll és a neurológiai remisszió időtartama növekszik, az agyi halálozás csökken (recidivák aránya 18%-ra csökken 70%-ról),
a medián túlélés (és a funkcióképes időszak hossza) érdemben nem változik (48 - 43 hét)! Kiújulásnál a salvage be-avatkozások többnyire eredményesek, ezért e szerzők javasolják a rutin posztoperatív aWBRT-t 50-60 Gy-/5-6 hét kiterjesztett mezőből.

Shaw 2002 (NCCTG-ECOG-RTOG): 203 beteg adatai alapján a magas (64.8 Gy és alacsony (50.4 Gy) dózisú RT között nincs szignifikáns túlélési különbség (5 évre 72 ill. 64%), prognosztikai faktorok: hisztológia, kor, T stádium, reszekció mértéke (ld. EORTC 1995 45 és 59.4 Gy).Karim 2002 (EORTC): 311 beteg adatai alapján az azonnali és a megkésett RT hatása között túlélésben nincs különbség (5 évre 63 ill. 60%), de az előbbi esetén a progressziómentes időszak növekszik (4.8 és 3.4 év); a T stádiumnak fokozott szerepe lehet.

2.3.1.2. Ideghüvely eredetű daganatok és meninxtumorok

A sebészi radikalitás esélyei általában jók, kuratív eredmény csak a műtéttől várható.
Külső sugárkezelés Grade III-IV tumoroknál 60-70 Gy szűkített mezőből átmeneti palliatív értékű. A posztoperatív adott 50 Gy preventív értéke nem bizonyított.Kemoterápiától az adott szövettani típusnál eredmény nem várható.

2.3.1.3. Primer malignus lymphomák

A primer központi idegrendszeri lymphomáknál **(PCNSL)** a diagnózis időpontjában a betegség kizárólag a központi idegrendszert (agy- ill. gerincvelőt, agyburkokat) érinti. Az immunkompetens ill. immunkompromittált személyek központi idegrendszeri lymphomái alapvetően különböznek a klinikai kép, a kezelés és a prognózis vonatkozásában! Az immundeficiencia nélküli formákra a **NAPCL** (non -AIDS- releated primary central nervous lymphoma) kifejezés használatos. (A másik csoportban általában az AIDS okozta immunkárosodás az etiológiai faktor.) Az összes agyi daganat kevesebb, mint 5%-át alkotják, a non-Hodgkin lymphomák kb. 2-4%-át, második malignitásként kb. 8%-ban fordulnak elő. Szervtranszplantáción - csontvelő, tüdő, vese, máj, szív - átesett betegeknél 1-7%-ban, HIV-fertőzötteknél 2-6%-ban, congenitalis immundefektusban szenvedőknél pedig kb. 4%-ban számolhatunk a primer központi idegrendszeri lymphoma fellépésével. A kivizsgálás során eldöntendő, hogy szisztémás lymphoma agyi manifesztációjáról vagy a központi ideg-rendszert érintő betegségről van-e szó. A diagnosztizálását megnehezíti, hogy szteroid adása után CT vagy MR vizsgálattal a daganat „eltűnhet" („ghost-neoplasm")! Stereotaxiás biopsziával történik a szövettani mintavétel, nyitott műtét nem ajánlott, s multifocalis volta miatt, a kiterjesztett sebészeti beavatkozás sohasem kuratív. Korábban a sugárterápia volt

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a kezelési mód. Teljes agyi besugárzást (30-60 Gy), majd a tumorágyra leadott „boost" dózist (20 Gy) alkalmazták. Jelentős veszélye a késői neurotoxicitás (súlyos dementiát okozó leukoecephalopathia)! Ma már nem rutinszerű elsődleges kezelési mód (ld. gyógyszeres therápia megfelelő fejezeteit). Az immunkompromittáltak központi idegrendszeri lymphomájának kezelésében továbbra is a radioterápia az elsődleges kezelési mód: 20 Gy dózis körüli teljes agyi irradiatio /WBRT/. Összefoglalva: agresszív betegség, prognózisát az elsődleges sugárkezelés rontja, primer kemoterápia ajánlott, melynek a középdózisú methotrexat az alapja, amely csak kivételesen, megalapozott esetben mellőzhető."Evidence-based" protokoll az immunkompetens személyek primer központi idegrendszeri lymphomájára nem adható. Egységes elvek szerinti kezelés ajánlott, centrumokban.

2.3.1.4. Metastasisok

Az agyi áttétes betegek prognózisát i.) általános állapotuk, ii.) primer tumoruk kontrolált volta (= 3 hónapja emiatt nem szorult kezelésre), iii.) életkoruk, iv.) egyéb extracranialis áttét mentességük és v.) agyi áttéteik száma, nagysága, elhelyezkedése határozza meg (A „primér daganat kontrolált", ha 3 hónapja aktív onkológiai kezelésre nem volt szükség). *ld. a mellékelt táblázatot*).

Prognosztikai Osztály: *Szempont* ⇩ ⇨	**1.**	**2.**	**3. a**	**b**	**c**
Ált. állapot	**KPS > 70**		**KPS < 70**		
Primer tumor	kontrolált	***vagy***:nem kontrolált	kontrolált	***vagy***:nem kontrolált	nem kontrolált
Életkor	< 65 év	***vagy***: > 65 év	< 65 év	***vagy***: > 65 év	> 65 év
Áttét	csak agyi	***vagy***: egyéb metast. is	soliter cer.	***vagy***: multipl. cer.	multipl.cer.met.

A választandó terápiás algoritmust ezen prognosztikai tényezőkhöz kell igazítani (ld. a mellékelt táblázatot):

- az 1. osztályba tartozó, tehát jó állapotú, kontrolált tumorral rendelkező, fiatal, csak soliter agyi áttétben szenvedő beteget helyileg kell kezelni műtéttel vagy pontbesugárzással (SRS), és helyi kiújulás megelőzésére adjuváns teljes agykoponya frakcionált irradiáció (WBRT) indikált.
- 2. és 3a. osztályban az agyi áttét ellátása után a beteg kezelését a primer tumornak ill. az extracranialis áttétnek megfelelő onkoterápiával kell folytatni.
- - a 3c osztályba tartozó rossz állapotú, idős, aktív primer tumorral és egyéb áttétekkel rendelkezőt viszont humánusabb csak tüneti ellátásban (BSC: „best supportive care") részesíteni.

A várható eredmények RPA Class 1-ben (463 beteg adatainak elemzése, Xian et. al.):

Csak műtéti kezelés: 68,4 hét túlélés
(WBRT: 51,3 hét túlélés
SRS+WBRT: 98,7 hét túlélés (a különbség nem szignifikáns).

	Prognosztikai osztály							
	1.		**2.**		**3a.**		**3b.**	**3c.**
Terápia MET. Típus:	elsődleges	adjuváns	elsődleges	adjuv.	elsődleges	adjuváns	egyénre szabott ellátás	B S C
SOLITER	Op./SRS	WBRT	Op./SRS	--------	SRS/Op.	WBRT?		
OLIGO	SRS/Op.	WBRT	SRS/Op.	--------				
MULTIPL.	WBRT	±FBRT	WBRT	--------				
Túlélés (median)	11 hónap		6,5 hónap		3 hónap		2,5 hó	1 hó

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3.2. A recidív agydaganatok kezelése
Alapelv a recidív daganatok estén is a radikális tumoreltávolításra való törekvés. A reoperáció individuális elbírálása alá esik. Minél rövidebb idő telt el az első műtét óta, s minél eloquensebb területet érint a daganatrecidíva, annál kisebb eséllyel indikálható a reoperáció. Ez főleg a Grade IV gliomákra vonatkozik. Amennyiben reoparáció nem indikálható, a sugárkezelés különböző formái, radio-kemoterápia, ill. palliatív kemoterápia mérlegelhető.

2.3.3. A gerincdaganatok kezelése, prognózisa
Idegrendszeri tüneteket okozó gerincdaganatok kezelésének egyetlen módja a minél korábban elvégzett műtét, amelynek célja a daganat lehetőleg gyökeres eltávolítása, ezáltal a gerincvelő vagy cauda rostok nyomás alól való felszabadítása olyan módon, hogy a gerinc statikai funkciói ne károsodjanak (laminotomiás feltárás, spondylodesis). Az időben végzett műtét a gerincvelő funkcióinak teljes helyreállítását eredményezi. A gyakorlatban azonban sok esetben nem ismert a valós onkológiai prognózis a sürgősségi műtéti indikáció felállításakor, így még egy sikeres műtét is csak átmeneti eredménnyel jár.
Az intramedullaris daganatok gyökeres eltávolítása csak ependymomák esetén lehetséges. Infiltratív daganatok ritkán megkisebbíthetők (pl. exophyticus atrocytoma), legfeljebb a decompressio (laminectomia) lehet időlegesen jótékony hatású.
Az áttéti gerincdagnatok prognózisa általában nem jó. Ha a daganat egy segmentumra lokalizált, az onkológiai kritériumoknak megfelelően teljes eltávolítás lehetséges az esetek nem elhanyagolható százalékában.
A modern gerincsebészeti koncepció a minél ***radikális***abb ***daganateltávolítás***ra és a ***gerincoszlop rekonstrukció***jára törekszik (spondylodesis, allograft stb.) még előrehaladott állapotban is. A műtét csakis az onkológiai gyógykezelés egyik eszközeként végezhető.
Több szegmentumra terjedő elváltozás esetén a sebészi beavatkozás csak palliatív. Idegrendszeri compressiót nem okozó, de nagy fájdalommal járó pathológiás törések válogatott eseteiben (intakt gerinccsatorna) a ***vertebroplastica*** nagy fájdalomcsillapító és stabilizáló hatással alkalmazható!
Jól megválasztott esetekben a ***sugárterápia*** a műtéttel egyenértékű lehet.
Lényege az elváltozás MR segítségével meghatározott biztonsági zónával történő 3-5 frakciós besugárzása, a kritikus területre 24 óránként 3-4 Gy egyszeri dózis leadása, a kezelés folyamán a beteg állapotának monitorozása mellett.
A sugárterápia megítélésénél a legfontosabb szempont a gerincvelő fokozott sugárérzékenysége. A gerincvelő elfogadott tolerancia dózisa, konvencionális frakcionálás mellett 45 Gy. A dózislimit meghatározásánál mindig figyelembe kell venni a frakcionálást, a besugarazott gerincszakasz lokalizációját, hosszát, kísérő betegségeket, szimultán kemoterápiát, stb. 50 Gy alkalmazása esetén a radiogén myelitis valószínűsége 0,2-0,5%; 55-60 Gy felett a károsodás esélye 5%-os.
Tradicionálisan általában egyszerű sugárterápiás technikák (minimális dózisesés, a céltérfogat megegyezik a rizikószervvel) kerülnek alkalmazásra! A modernebb technikák (pl. IMRT) paravertebralis, esetleg vertebralis vagy koponyaalapi tumoroknál jelentenek előnyt, de szükséges minden kezelésnél rögzítés, CT-tervezés, szimuláció, lineáris gyorsító használata. A napi frakció 1,8-2,0 Gy, a definitív sugárterápiás dózis: 46-54 Gy. Radiokemoterápia alkalmazásával kevés a tapasztalat. ***Meningeosis carcinomatosánál*** szisztémás ill. intrathecalis kemoterápia + fokális besugárzás végezhető.

3. Egyéb beavatkozások, feladatok (ellátási szintek megjelölésével) (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)

3.1. Fizikai aktivitás (C.)
A maradvány neurologiai károsodás mértékétől függően a betegek fizikai aktivitásának megőrzésére a mielőbbi ***passzív tornáztatás,*** megőrzött funkciók további fejlesztése, lehetőség szerinti mielőbbi ***mobilizálás*** szükséges. Emellett a decubitus- és thrombosis preventio/pophylaxis, a mielőbbi kalóriadús táplálás szerepe hangsúlyozandó.

3.2. Diéta (C.)
A betegek alap- és kísérőbetegségekkel összhangban kialakított roboráló étrendjének biztosítása a további kezelések tolerálásához, a megfelelő felépüléshez elengedhetetlenül fontos, és egyedi tervezést igényel.

3.3. Betegoktatás (C.)
A betegeket és hozzátartozóikat a neurologiai deficit és a kórkép súlyosságának fokától függetlenül, részletes tájékoztatásban javasolt részesíteni.
A tájékoztatásban és betegoktatás további vonatkozásait illetően hazai és nemzetközi internetes honlapok adnak további információt (magyar nyelven: http://www.neuroonkologia.hu; http://www.oncol.hu; angol nyelven: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)).

4. Egyéb therápia (C.)
Az idegrendszeri daganatokban szenvedők fizikális és kognitív sérülésének csökkentése interdisciplináris kezelésük egyik célja, melyhez fiziotherápiás eszközöket, szakszemélyzetet szükséges igénybe venni.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A neuro-deficittel nem rendelkező betegek esetében külön kiemelendő a betegséggel járó psychés terhek, a stigmatizáció feldolgozásának elősegítése, melybe az onkologiai betegekkel speciálisan foglalkozó psychologus-psychiáter illetve laikus támogatók továbbá a hospice ellátásban jártas szakemberek bevonása is szükséges.

IV. Rehabilitáció (C.)

Az idegrendszer daganatos megbetegedéseiben szenvedők rehabilitációja az intenzív ápolási szakaszban megkezdődik, fizikai és kognitív károsodásuk csökkentését, képességeik helyreállítását, elvesztett képességeik pótlására szolgáló funkciók megtanítását célozza.
A rehabilitáció mind a morbiditás mind a késői mortalitás csökkentése szempontjából jelentős, ráadásul gazdasági szerepe/költésghatékonysága is kiemelendő.
A rehabilitációra csak akkor lehet irányelveket kidolgozni, ha a megfelelő rehabilitációs háttér biztosított, ez az ÁNTSZ és az ESZCSM feladata. Hasonlóan szükséges a hospice szolgálat regionális megszervezése is.

V. Gondozás (C.)

1. Rendszeres ellenőrzés
Minden ellátó régió számára javasolt a gondozási rendszer és hálózat kidolgozása, képalkotó-, neuro-pszichológiai, neurológiai és endokrin kontroll vizsgálat megszervezése.

2. Megelőzés
Kívánatos volna, hogy az idegrendszer daganatos megbetegedéseiben szenvedő betegeket ellátó regionális centrumok aktívan vegyenek részt az egészségügyi felvilágosító tevékenységben, illetve a régióba tartozó ellátóhelyekben a továbbképzésben, közösen kialakított regionális továbbképzési terv alapján.

3. Lehetséges szövődmények
A sebgyógyulási zavarok, műtéti morbiditási-mortalitási kockázat mellett legkomolyabb szövődmények különösen a gerinctumorok esetében a fokozott thrombosis-embolia készséggel hozhatók összefüggésbe, emellett az alapbetegség propagatioja, magas gradusú tumoroknál korai recidiva sorolható e tárgykörbe.

4. Kezelés várható időtartama, prognózis
A neuoro-onkologiai kórképek rendkívül heterogén jellege miatt átfogó prognosis nem adható; metasztatikus idegrendszeri tumorok esetében - leszámítva a multiplex áttétek, meningitis carcinomatosa esetét - általában a primaer tumor határozza meg a várható túlélést.

5. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Szakmai munka eredményességének mutatói - EüK.2003.V.29. indikátorok

5.1. Prehospitalis ellátás
Szűrésen történő részvétel aránya.

A panaszok/tünetek és az első szak-, illetve képalkotó-vizsgálat között betegenként eltelt idők összege/esetek száma

5.2. Hospitalis ellátás
Esetek száma/év/kórház
Kórházban meghalt esetek száma/összes esetek száma
Gondozásban részesülő esetek száma/esetek száma

6. Dokumentáció, bizonylat

Az idegrendszer daganatos megbetegedéseiben szenvedők ellátására, gondozásuk körülményeire vonatkozó dokumentációt, dokumentálandó élettani paramétereket a fenti fejezetek részben érintették.
Mint minden orvosi tevékenység esetében az állapotban beállt változásokat, okukat, következményes lépéseket dekurzusban (orvosi és ápolási) naponta szükséges rögzíteni. Minden beavatkozási kóddal (WHO) ellátott tevékenységről részletes leírást kell készíteni.
Az irányelvektől, ajánlásoktól (kollégiumi és helyi) eltérő kezelési tevékenységet dokumentálni, az eltérés indokát rögzíteni kötelező!

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

7. A protokoll bevezetésének feltételei

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából az idegsebészeti illetve onkológiai ellátásra vonatkozóan az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt beutalási elveknek és követelmény rendszernek történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát, a helyi eljárásrendek tartalmát.

VI. Irodalomjegyzék

1. Irodalom

Alapvető megfontolások

(2005) *Statistical Report:*
Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. Central Brain Tumor Registry of the United States.

Brem SS, Bierman PJ, Black P, Blumenthal DT, Brem H, Chamberlain MC, Chiocca EA, DeAngelis LM, Fenstermaker RA, Fine HA, Friedman A, Glass J, Grossman SA, Heimberger AB, Junck L, Levin V, Loeffler JJ, Maor MH, Narayana A, Newton HB, Olivi A, Portnow J, Prados M, Raizer JJ, Rosenfeld SS, Shrieve DC, Sills AK, Jr., Spence AM, Vrionis FD (2005) Central nervous system cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 3: 644-690.

Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RS, Pritchard KI, Gafni A, Laupacis A (1995) The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol 13: 502-512.

Browman GP, Newman TE, Mohide EA, Graham ID, Levine MN, Pritchard KI, Evans WK, Maroun JA, Hodson DI, Carey MS, Cowan DH (1998) Progress of clinical oncology guidelines development using the Practice Guidelines Development Cycle: the role of practitioner feedback. J Clin Oncol 16: 1226-1231.

Byers T, Nestle M, McTiernan A, Doyle C, Currie-Williams A, Gansler T, Thun M (2002) American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 52: 92-119.

Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, . (1993) Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 85: 704-710.

Greenberg MS (2006) Handbook of Neurosurgery. New York, NY: Chieme Medical Publishers.

Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS (2001) Cellular-telephone use and brain tumors. N Engl J Med 344: 79-86.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 17: 1-12.

Johansen C, Boice J, Jr., McLaughlin J, Olsen J (2001) Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst 93: 203-207.

Taphoorn MJ (2003) Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. Semin Oncol 30: 45-48.

Walker AE, Robins M, Weinfeld FD (1985) Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology 35: 219-226.

Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR (2006) The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. Arch Dis Child 91: 502-506.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Diagnosztikai eljárások

(2000) *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System*. Lyon: IARC Press.

Akeson P, Larsson EM, Kristoffersen DT, Jonsson E, Holtas S (1995) Brain metastases--comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high dose, contrast-enhanced CT and non-contrast-enhanced MR imaging. Acta Radiol 36: 300-306.

Akman F, Cooper RA, Sen M, Tanriver Y, Kentli S (2002) Validation of the Medical Research Council and a newly developed prognostic index in patients with malignant glioma: how useful are prognostic indices in routine clinical practice? J Neurooncol 59: 39-47.

Aldape KD, Ballman K, Furth A, Buckner JC, Giannini C, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB, James CD (2004) Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. J Neuropathol Exp Neurol 63: 700-707.

Amacher AL, Eltomey A (1985) Spinal osteoblastoma in children and adolescents. Childs Nerv Syst 1: 29-32.

Anderson NE, Mason DF, Fink JN, Bergin PS, Charleston AJ, Gamble GD (2005) Detection of focal cerebral hemisphere lesions using the neurological examination. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 545-549.

Bodey B, Siegel SE, Kaiser HE (2004) Molecular Markers of Brain Tumor Cells. Implications for Diagnosis, prognosis and Anti-Neoplastic Biological Therapy. Dordecht/Boston/London: Klüwer Academic Publ.

Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 90: 1473-1479.

Chakravarti A, Tyndall E, Palanichamy K, Mehta M, Aldape K, Loeffler J (2007) Impact of molecular profiling on clinical trial design for glioblastoma. Curr Oncol Rep 9: 71-79.

Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK (1997) Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. Cancer 79: 1381-1393.

Davies E, Clarke C, Hopkins A (1996) Malignant cerebral glioma--I: Survival, disability, and morbidity after radiotherapy. BMJ 313: 1507-1512.

Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB (1988) Distribution of brain metastases. Arch Neurol 45: 741-744.

Fenoy AJ, Greenlee JD, Menezes AH, Donovan KA, Sato Y, Hitchon PW, Chaloupka JC (2006) Primary bone tumors of the spine in children. J Neurosurg 105: 252-260.

George SL, Desu MM (1974) Planning the size and duration of a clinical trial studying the time to some critical event. J Chronic Dis 27: 15-24.

Grier JT, Batchelor T (2006) Low-grade gliomas in adults. Oncologist 11: 681-693.

Hall WA (1998) The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. Cancer 82: 1749-1755.

Hardell L, Mild KH, Carlberg M, Soderqvist F (2006) Tumour risk associated with use of cellular telephones or cordless desktop telephones. World J Surg Oncol 4: 74.

Hayman LA, Evans RA, Hinck VC (1980) Delayed high iodine dose contrast computed tomography: cranial neoplasms. Radiology 136: 677-684.

Hermanson M, Funa K, Hartman M, Claesson-Welsh L, Heldin CH, Westermark B, Nister M (1992) Platelet-derived growth factor and its receptors in human glioma tissue: expression of messenger RNA and protein suggests the presence of autocrine and paracrine loops. Cancer Res 52: 3213-3219.

Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ (2006) Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. Neuro -oncol 8: 27-37.

Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN (2001) Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. Clin Cancer Res 7: 839-845.

Ironside JW (20020) Diagnostic Pathology of Nervous System Tumours . Edinburgh, London: Churchill Livingstone.

Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, Wildrick DM, Sawaya R (2001) Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. Neuro -oncol 3: 193-200.

Jaeckle KA, Ballman KV, Rao RD, Jenkins RB, Buckner JC (2006) Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. J Clin Oncol 24: 1246-1252.

Kageji T, Nagahiro S, Uyama S, Mizobuchi Y, Toi H, Nakamura M, Nakagawa Y (2004) Histopathological findings in autopsied glioblastoma patients treated by mixed neutron beam BNCT. J Neurooncol 68: 25-32.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Keles GE, Lamborn KR, Berger MS (2001) Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg 95: 735-745.

Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, Gorevic PD, Kyle RA, Tomar RH (1999) Guidelines for clinical and laboratory evaluation patients with monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 123: 106-107.

Kleihues P BPéSB (1993) *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. Berlin Heidelberg New York*: *Springer-Verlag*.

Kleihues P, Ohgaki H (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. Neuro -oncol 1: 44-51.

Kleihues PCWK (2000) „Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System". WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC*Press*.

Kraus JA, Koopmann J, Kaskel P, Maintz D, Brandner S, Schramm J, Louis DN, Wiestler OD, von Deimling A (1995) Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. J Neuropathol Exp Neurol 54: 91-95.

Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, Hatlevoll R, Lindgren M, Brun A, Lindgren S, Notter G, Andersen AP, Elgen K (1981) Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. Cancer 47: 649-652.

Krouwer HG, van Duinen SG, Kamphorst W, van d, V, Algra A (1997) Oligoastrocytomas: a clinicopathological study of 52 cases. J Neurooncol 33: 223-238.

Kuhn MJ, Hammer GM, Swenson LC, Youssef HT, Gleason TJ (1994) MRI evaluation of „solitary" brain metastases with triple-dose gadoteridol: comparison with contrast-enhanced CT and conventional-dose gadopentetate dimeglumine MRI studies in the same patients. Comput Med Imaging Graph 18: 391-399.

Lang FF, Gilbert MR (2006) Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. J Clin Oncol 24: 1236-1245.

Louis DN (2006) Molecular pathology of malignant gliomas. Annu Rev Pathol Mech Dis 1: 97-117.

Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, DePinho RA (2001) Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. Genes Dev 15: 1311-1333.

Mastronardi L, Lunardi P, Puzzilli F, Schettini G, Lo BF, Ruggeri A (1999) The role of MRI in the surgical selection of cerebral metastases. Zentralbl Neurochir 60: 141-145.

McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD (2005) Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. J Neurosurg 102: 897-901.

Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M, Schuler D, Probst-Hensch NM, Yasargil MG, Yonekawa Y, Lutolf UM, Kleihues P, Ohgaki H (2004) Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. Acta Neuropathol (Berl) 108: 49-56.

Posner JB (1995) Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis.

Posner JB (1974) Diagnosis and treatment of metastases to the brain. Clin Bull 4: 47-57.

Raininko R, Majurin ML, Virtama P, Kangasniemi P (1982) Value of high contrast medium dose in brain CT. J Comput Assist Tomogr 6: 54-57.

Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP (1994) Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. Am J Pathol 145: 1175-1190.

Rich JN, Bigner DD (2004) Development of novel targeted therapies in the treatment of malignant glioma. Nat Rev Drug Discov 3: 430-446.

RICHARDS P, McKISSOCK W (1963) Intracranial metastases. Br Med J 1: 15-18.

Rosenberg JE, Lisle DK, Burwick JA, Ueki K, von Deimling A, Mohrenweiser HW, Louis DN (1996) Refined deletion mapping of the chromosome 19q glioma tumor suppressor gene to the D19S412-STD interval. Oncogene 13: 2483-2485.

Runge VM, Wells JW, Nelson KL, Linville PM (1994) MR imaging detection of cerebral metastases with a single injection of high-dose gadoteridol. J Magn Reson Imaging 4: 669-673.

Sawaya R (2004) Intracranial metastases. Massachusetts : Blackwell Futura.

Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB (2000) Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. J Clin Oncol 18: 636-645.

Todd NV, McDonagh T, Miller JD (1987) What follows diagnosis by computed tomography of solitary brain tumour? Audit of one year's experience in South East Scotland. Lancet 1: 611-612.

Tysnes BB, Mahesparan R (2001) Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. J Neurooncol 53: 129-147.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

van den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg K, Dinjens W, Graveland W, Uytdewilligen L, Sillevis Smitt PA, Jenkins RB, Kros JM (2003a) Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. Cancer 97: 1276-1284.

van den BM, Chinot OL, Cairncross JG (2003) Recent developments in the molecular characterization and treatment of oligodendroglial tumors. Neuro -oncol 5: 128-138.

Van Dijk P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M (1997) Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size. Magn Reson Imaging 15: 535-541.

Vincent T.deVita (0 AD) Cancer, Principles and practice of oncology.

von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, Petersen I, Wiestler OD, Seizinger BR (1992) Evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 19q associated with human astrocytomas, oligodendrogliomas, and mixed gliomas. Cancer Res 52: 4277-4279.

Yuh WT, Engelken JD, Muhonen MG, Mayr NA, Fisher DJ, Ehrhardt JC (1992) Experience with high-dose gadolinium MR imaging in the evaluation of brain metastases. AJNR Am J Neuroradiol 13: 335-345.

Yuh WT, Fisher DJ, Runge VM, Atlas SW, Harms SE, Maravilla KR, Mayr NA, Mollman JE, Price AC (1994) Phase III multicenter trial of high-dose gadoteridol in MR evaluation of brain metastases. AJNR Am J Neuroradiol 15: 1037-1051.

Zhang W, Fuller GN (2004) Genomic and Molecular Neuro-Oncology. Boston, Toronto, London, Singapore.: Jones & Bartlett Publ.

Kezelés

(1978) Effect of CCNU on survival rate of objective remission and duration of free interval in patients with malignant brain glioma--final evaluation. E.O.R.T.C. Brain Tumor Group. Eur J Cancer 14: 851-856.

(1981) Evaluation of CCNU, VM-26 plus CCNU, and procarbazine in supratentorial brain gliomas. Final evaluation of a randomized study. European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group. J Neurosurg 55: 27-31.

(1990) Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. J Neurooncol 9: 47-55.

(1991) Cisplatin does not enhance the effect of radiation therapy in malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. Eur J Cancer 27: 568-571.

(1993) Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements. In: International Commission on Radiation Units and Measurements pp 1-72. Bethesda.

(1997) NCCN adult brain tumor practice guidelines. Oncology (Williston Park) 11: 237-277.

(2001) Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. J Clin Oncol 19: 509-518.

Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP (1992) Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. J Neurosurg 76: 444-449.

Afra D, Kocsis B, Dobay J, Eckhardt S (1983) Combined radiotherapy and chemotherapy with dibromodulcitol and CCNU in the postoperative treatment of malignant gliomas. J Neurosurg 59: 106-110.

Aghi M, Rabkin S (2005) Viral vectors as therapeutic agents for glioblastoma. Curr Opin Mol Ther 7: 419-430.

Alexander E, III, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS (1995) Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. J Natl Cancer Inst 87: 34-40.

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ, Jr. (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 363: 1665-1672.

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA 295: 2483-2491.

Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, Antonadou D, Saris G, Beroukas K, Karageorgis P (2005) Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 23: 2372-2377.

Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP (1996) A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35: 27-35.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Barker FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB (1998) Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery 42: 709-720.

Bauman GS, Ino Y, Ueki K, Zlatescu MC, Fisher BJ, Macdonald DR, Stitt L, Louis DN, Cairncross JG (2000) Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 825-830.

Bocangel DB, Finkelstein S, Schold SC, Bhakat KK, Mitra S, Kokkinakis DM (2002) Multifaceted resistance of gliomas to temozolomide. Clin Cancer Res 8: 2725-2734.

Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ (1992) Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. Cancer 69: 972-980.

Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR (1980) The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 1-9.

Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R (1981) Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 1633-1638.

Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Rao S, Zaknoen S (2001) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Ann Oncol 12: 259-266.

Brada M, Stenning SP (2003) Radiotherapy for malignant gliomas in the elderly. Semin Oncol 30: 63-67.

Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, Sardell S, Traish D, Gonsalves A, Wilkins P, Westbury C (2003) Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. Ann Oncol 14: 1715-1721.

Brandes AA, Ermani M, Basso U, Amista P, Berti F, Scienza R, Rotilio A, Pinna G, Gardiman M, Monfardini S (2001) Temozolomide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: a phase II study. Ann Oncol 12: 255-257.

Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, Black K, Sisti M, Brem S, Mohr G, . (1995) Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. Lancet 345: 1008-1012.

Buckner JC, Gesme D, Jr., O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R (2003) Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. J Clin Oncol 21: 251-255.

Butowski N, Chang SM (2005) Small molecule and monoclonal antibody therapies in neurooncology. Cancer Control 12: 116-124.

Butowski NA, Sneed PK, Chang SM (2006) Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma. J Clin Oncol 24: 1273-1280.

Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Jr., . (1994) Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 12: 2013-2021.

Cairncross JG, Kim JH, Posner JB (1980) Radiation therapy for brain metastases. Ann Neurol 7: 529-541.

Cairncross JG, Macdonald DR (1988) Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. Ann Neurol 23: 360-364.

Caron JL, Souhami L, Podgorsak EB (1992) Dynamic stereotactic radiosurgery in the palliative treatment of cerebral metastatic tumors. J Neurooncol 12: 173-179.

Chan MF, Schupak K, Burman C, Chui CS, Ling CC (2003) Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. Med Dosim 28: 261-265.

Chan TA, Weingart JD, Parisi M, Hughes MA, Olivi A, Borzillary S, Alahakone D, Detorie NA, Wharam MD, Kleinberg L (2005) Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliaSite brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 1133-1139.

Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y (1983) Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. Cancer 52: 997-1007.

Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T (1994) Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. Strahlenther Onkol 170: 155-161.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Chatani M, Teshima T, Hata K, Inoue T, Suzuki T (1985) Whole brain irradiation for metastases from lung carcinoma. A clinical investigation. Acta Radiol Oncol 24: 311-314.

Chin HW, Young AB, Maruyama Y (1981) Survival response of malignant gliomas to radiotherapy with or without BCNU or methyl-CCNU chemotherapy at the University of Kentucky Medical Center. Cancer Treat Rep 65: 45-51.

Chinot OL (2003) Should radiotherapy be standard therapy for brain tumors in the elderly? Cons. Semin Oncol 30: 68-71.

Cianfriglia F, Pompili A, Riccio A, Grassi A (1980) CCNU-chemotherapy of hemispheric supratentorial glioblastoma multiforme. Cancer 45: 1289-1299.

Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, Lunsford LD (1991) Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20: 1287-1295.

Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D (2005) Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. J Clin Oncol 23: 8863-8869.

DeAngelis LM, Currie VE, Kim JH, Krol G, O'Hehir MA, Farag FM, Young CW, Posner JB (1989) The combined use of radiation therapy and lonidamine in the treatment of brain metastases. J Neurooncol 7: 241-247.

Doherty L, Gigas DC, Kesari S, Drappatz J, Kim R, Zimmerman J, Ostrowsky L, Wen PY (2006) Pilot study of the combination of EGFR and mTOR inhibitors in recurrent malignant gliomas. Neurology 67: 156-158.

Drappatz J, Wen PY (2004) Non-cytotoxic drugs as potential treatments for gliomas. Curr Opin Neurol 17: 663-673.

Eagan RT, Childs DS, Jr., Layton DD, Jr., Laws ER, Jr., Bisel HF, Holbrook MA, Fleming TR (1979) Dianhydrogalactitol and radiation therapy. Treatment of supratentorial glioma. JAMA 241: 2046-2050.

Edland RW, Javid M, Ansfield FJ (1971) Glioblastoma multiforme. An analysis of the results of postoperative radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil. (A prospective randomized study of 32 cases). Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 111: 337-342.

Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ, van Kaick G, Wannenmacher M (1993) Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. Cancer 71: 1353-1361.

Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, Sneed PK, Janjan NA, Davis LW, Selim H, Mohiuddin M, Wasserman TH, . (1993) Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 gray and greater. Results of Radiation Therapy Oncology Group 85-28. Cancer 71: 1362-1367.

Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG (2000) Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. N Engl J Med 343: 1350-1354.

Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, Quagliana JM, al Sarraf M (1993) A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. J Neurosurg 78: 909-914.

Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, LoBuglio AF, McCracken JD, Weatherall TJ, Mansfield CM (1984) Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment metastatic cancer to brain. A Southwest Oncology Group study. J Neurooncol 2: 325-330.

Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer 71: 2585-2597.

Fiveash JB, Spencer SA (2003) Role of radiation therapy and radiosurgery in glioblastoma multiforme. Cancer J 9: 222-229.

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, Hudgins WR, Weiner R, Harsh GR, Sneed PK, . (1994b) A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 797-802.

Flickinger JC, Loeffler JS, Larson DA (1994a) Stereotactic radiosurgery for intracranial malignancies. Oncology (Williston Park) 8: 81-86.

Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, Cox RS, Bagshaw MA (1992) Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23: 413-418.

Garrett MJ, Hughes HJ, Freedman LS (1978) A comparison of radiotherapy alone with radiotherapy and CCNU in cerebral glioma. Clin Oncol 4: 71-76.

Goudar RK, Shi Q, Hjelmeland MD, Keir ST, McLendon RE, Wikstrand CJ, Reese ED, Conrad CA, Traxler P, Lane HA, Reardon DA, Cavenee WK, Wang XF, Bigner DD, Friedman HS, Rich JN (2005) Combination therapy of inhibitors of epidermal growth factor receptor/vascular endothelial growth factor receptor 2 (AEE788) and the mammalian target of rapamycin (RAD001) offers improved glioblastoma tumor growth inhibition. Mol Cancer Ther 4: 101-112.

Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E, Jr., Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Mealey J, Jr., Odom GL, Paoletti P, Ransohoff J, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Smith KR, Jr., Wilson CB, Strike TA (1983) Comparisons

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. Cancer Treat Rep 67: 121-132.

Grossman SA, Batara JF (2004) Current management of glioblastoma multiforme. Semin Oncol 31: 635-644.

Gupta T, Dinshaw K (2005) Modified optimal fractionation for poor prognosis malignant gliomas: an elusive search. Acta Oncol 44: 105-113.

Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nogues C, Arriagada R (1993) Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. Radiother Oncol 26: 111-116.

Hall EJ (2000) Time, dose, and fractionation in radiotherapy. In: Radiobiology for the radiologist (John J-R PSPDMD, ed), pp 12. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Hank NC, Shapiro JR, Scheck AC (2006) Over-representation of specific regions of chromosome 22 in cells from human glioma correlate with resistance to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. BMC Cancer 6: 2.

Harwood AR, Simson WJ (1977) Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 1091-1094.

Hatlevoll R, Lindegaard KF, Hagen S, Kristiansen K, Nesbakken R, Torvik A, Ganz JC, Mella O, Rosengren B, Ringkjob R, . (1985) Combined modality treatment of operated astrocytomas grade 3 and 4. A prospective and randomized study of misonidazole and radiotherapy with two different radiation schedules and subsequent CCNU chemotherapy. Stage II of a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. Cancer 56: 41-47.

Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, Van Melle G, de Tribolet N, Stupp R (2004) Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. Clin Cancer Res 10: 1871-1874.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352: 997-1003.

Henson JW (2006) Treatment of glioblastoma multiforme: a new standard. Arch Neurol 63: 337-341.

Hildebrand J, Sahmoud T, Mignolet F, Brucher JM, Afra D (1994) Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. Neurology 44: 1479-1483.

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Criniere E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broet P, Sanson M, Delattre JY (2004) Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. J Clin Oncol 22: 3133-3138.

Hochberg FH, Pruitt A (1980) Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology 30: 907-911.

Horton J, Baxter DH, Olson KB (1971) The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 111: 334-336.

Horváth Á (2006) Agydaganatok sugárkezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle 11: 1052-1056.

Hoskin PJ, Crow J, Ford HT (1990) The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 111-115.

Immonen A, Vapalahti M, Tyynela K, Hurskainen H, Sandmair A, Vanninen R, Langford G, Murray N, Yla-Herttuala S (2004) AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomised, controlled study. Mol Ther 10: 967-972.

Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, de Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 316-324.

Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, Van Glabbeke M (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36: 549-556.

Kawabata S, Miyatake S, Kajimoto Y, Kuroda Y, Kuroiwa T, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Kobayashi T, Ono K (2003) The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. Report of two cases. J Neurooncol 65: 159-165.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS (2004) Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg 100: 41-46.

Kesari S, Ramakrishna N, Sauvageot C, Stiles CD, Wen PY (2005) Targeted molecular therapy of malignant gliomas. Curr Neurol Neurosci Rep 5: 186-197.

Kiger WS, III, Lu XQ, Harling OK, Riley KJ, Binns PJ, Kaplan J, Patel H, Zamenhof RG, Shibata Y, Kaplan ID, Busse PM, Palmer MR (2004) Preliminary treatment planning and dosimetry for a clinical trial of neutron capture therapy using a fission converter epithermal neutron beam. Appl Radiat Isot 61: 1075-1081.

Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R (1991) A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). Int J Radiat Oncol Biol Phys 20: 53-58.

Kondziolka D LL (1993) Brain metastases. In: Brain surgery. Complication avoidance and management. (Apuzzo MLJ, ed), pp 615-641. New York: Churchill Livingstone.

Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC (1999) Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 427-434.

Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS (1981) The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 891-895.

Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R (2001) A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg 95: 190-198.

Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, Pintilie M, Bernstein M (1998) Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 1005-1011.

Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, Martel MK, Radany EH, Lichter AS, Sandler HM (1999) Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 79-88.

Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, Macdonald D, Cairncross G (1997) Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. J Clin Oncol 15: 1294-1301.

Loeffler JS PRSR (1997) Treatment of metastatic cancer. In: Cancer: principles and practice of oncology. (Devita VT HSRS, ed), pp 523. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, Fine HA, Cheng CW, Mannarino EG, Tsai JS, Alexander E, III (1990) The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. J Clin Oncol 8: 576-582.

Lonardi S, Tosoni A, Brandes AA (2005) Adjuvant chemotherapy in the treatment of high grade gliomas. Cancer Treat Rev 31: 79-89.

Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC (1992) Stereotactic radiosurgery: current spectrum and results. Clin Neurosurg 38: 405-444.

Macdonald DR, Cairncross JG (1990) Surgery for single brain metastasis. N Engl J Med 323: 132-133.

Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8: 1277-1280.

Mason W, Louis DN, Cairncross JG (1997) Chemosensitive gliomas in adults: which ones and why? J Clin Oncol 15: 3423-3426.

McDermott MW, Berger MS, Kunwar S, Parsa AT, Sneed PK, Larson DA (2004) Stereotactic radiosurgery and interstitial brachytherapy for glial neoplasms. J Neurooncol 69: 83-100.

Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, Souhami L, Bezjak A, Leibenhaut M, Komaki R, Schultz C, Timmerman R, Curran W, Smith J, Phan SC, Miller RA, Renschler MF (2003) Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. J Clin Oncol 21: 2529-2536.

Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, Kinsella TJ (1992) Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 619-625.

Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, Lu KV, Yoshimoto K, Huang JH, Chute DJ, Riggs BL, Horvath S, Liau LM, Cavenee WK, Rao PN, Beroukhim R, Peck TC, Lee JC, Sellers WR, Stokoe D, Prados M, Cloughesy TF, Sawyers CL, Mischel PS (2005) Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med 353: 2012-2024.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Mesnil M, Piccoli C, Tiraby G, Willecke K, Yamasaki H (1996) Bystander killing of cancer cells by herpes simplex virus thymidine kinase gene is mediated by connexins. Proc Natl Acad Sci U S A 93: 1831-1835.

Metcalfe SE, Grant R (2001) Biopsy versus resection for malignant glioma. Cochrane Database Syst Rev CD002034.

Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, Perkins WJ, O'Neill BP (2001) Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. Mayo Clin Proc 76: 677-687.

Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M (1996) A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 78: 1470-1476.

Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R (2006) Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. J Clin Oncol 24: 2563-2569.

Mitchell P, Ellison DW, Mendelow AD (2005) Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics. Lancet Neurol 4: 413-422.

Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W (1997) A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 571-574.

Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS (1988) Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. NCI Monogr 279-284.

Németh Gy (2001) Sugárterápia. Budapest: Springer.

Nieder C NUWKeal (1999) Hypofractionated stereotactic radiotherapy for malignant glioma: a phase I/II study. J Radiosurg 107-111.

Nimsky C, Ganslandt O, Von Keller B, Romstock J, Fahlbusch R (2004) Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. Radiology 233: 67-78.

Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooij N, Metsaars JA, Wattendorff AR, . (1994) The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 711-717.

Norden AD, Wen PY (2006) Glioma therapy in adults. Neurologist 12: 279-292.

Noronha V, Berliner N, Ballen KK, Lacy J, Kracher J, Baehring J, Henson JW (2006) Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. Neuro -oncol 8: 280-283.

Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, Canalini P, Giannarelli D, Jandolo B, Carapella CM (2003) Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. Ann Oncol 14: 1722-1726.

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 280: 1485-1489.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322: 494-500.

Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G, Pollan M, Aguirre-Cruz L, Garcia-Lopez JL, Piquer J, Safont MJ, Balana C, Sanchez-Cespedes M, Garcia-Villanueva M, Arribas L, Esteller M (2004) CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. Clin Cancer Res 10: 4933-4938.

Perry JR, DeAngelis LM, Schold SC, Jr., Burger PC, Brem H, Brown MT, Curran WJ, Scott CB, Prados MD, Kaplan R, Cairncross JG (1997) Challenges in the design and conduct of phase III brain tumor therapy trials. Neurology 49: 912-917.

Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, Rotman M, Weigensberg IJ (1995) Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 89-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 339-348.

Pignatti F, van den BM, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB (2002) Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol 20: 2076-2084.

Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, van Meerbeeck J, Clerico M, Gregor A, Curran D, Sahmoud T, Kirkpatrick A, Giaccone G (2000) Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 18: 3400-3408.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Prados MD, Lamborn KR, Chang S, Burton E, Butowski N, Malec M, Kapadia A, Rabbitt J, Page MS, Fedoroff A, Xie D, Kelley SK (2006) Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. Neuro -oncol 8: 67-78.

Prasad G, Wang H, Hill DL, Zhang R (2004) Recent advances in experimental molecular therapeutics for malignant gliomas. Curr Med Chem Anticancer Agents 4: 347-361.

Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG (1996) Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 8: 308-315.

Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, McLendon RE, Gururangan S, Bigner DD, Herndon JE, Avgeropoulos N, Finlay J, Tourt-Uhlig S, Affronti ML, Evans B, Stafford-Fox V, Zaknoen S, Friedman HS (2003) Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. J Clin Oncol 21: 646-651.

Reagan TJ, Bisel HF, Childs DS, Jr., Layton DD, Rhoton AL, Jr., Taylor WF (1976) Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. J Neurosurg 44: 186-190.

Reardon DA, Akabani G, Coleman RE, Friedman AH, Friedman HS, Herndon JE, Cokgor I, McLendon RE, Pegram CN, Provenzale JM, Quinn JA, Rich JN, Regalado LV, Sampson JH, Shafman TD, Wikstrand CJ, Wong TZ, Zhao XG, Zalutsky MR, Bigner DD (2002) Phase II trial of murine (131)I-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas. J Clin Oncol 20: 1389-1397.

Reardon DA, Akabani G, Coleman RE, Friedman AH, Friedman HS, Herndon JE, McLendon RE, Pegram CN, Provenzale JM, Quinn JA, Rich JN, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Gururangan S, Badruddoja M, Dowell JM, Wong TZ, Zhao XG, Zalutsky MR, Bigner DD (2006a) Salvage radioimmunotherapy with murine iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 for patients with recurrent primary and metastatic malignant brain tumors: phase II study results. J Clin Oncol 24: 115-122.

Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS (2005) Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 23: 9359-9368.

Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD (2006b) Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. J Clin Oncol 24: 1253-1265.

Reardon DA, Wen PY (2006) Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. Oncologist 11: 152-164.

Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, Wikstrand CJ, Van Duyn LB, Dancey JE, McLendon RE, Kao JC, Stenzel TT, Ahmed Rasheed BK, Tourt-Uhlig SE, Herndon JE, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS (2004) Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 22: 133-142.

Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 22: 1583-1588.

Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, Bennouna J, Souquet PJ, Balmes P, Thiberville L, Fournel P, Quoix E, Riou R, Rebattu P, Perol M, Paillotin D, Mornex F (2001) Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. Ann Oncol 12: 59-67.

Rosner D, Nemoto T, Lane WW (1986) Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 58: 832-839.

Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, Napolitano M, Djafari L, Cougnard J, Gervais H, Laigle F, Carpentier A, Mokhtari K, Taillandier L, Chinot O, Duffau H, Honnorat J, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2004) Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. Neurology 63: 270-275.

Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, Malkin MG, Mealey JJ, Jr., Neal JH, Olson J, Robertson JT, Barnett GH, Bloomfield S, Albright R, Hochberg FH, Hiesiger E, Green S (2002) The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurgery 51: 343-355.

Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Jr., Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey J, Jr., Strike TA, . (1989) Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg 71: 1-9.

Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R (2002) Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 20: 2267-2276.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Sikorski CW, Lesniak MS (2005) Immunotherapy for malignant glioma: current approaches and future directions. Neurol Res 27: 703-716.

Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS (2004) Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 79: 1489-1494.

Solero CL, Monfardini S, Brambilla C, Vaghi A, Valagussa P, Morello G, Bonadonna G (1979) Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme. Cancer Clin Trials 2: 43-48.

Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, Schultz CJ, Sause W, Okunieff P, Buckner J, Zamorano L, Mehta MP, Curran WJ, Jr. (2004) Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 853-860.

Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 359: 1011-1018.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 7: 392-401.

Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, Cairncross JG (2006) Changing paradigms--an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. Oncologist 11: 165-180.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO (2005a) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352: 987-996.

Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME (2005b) Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. Curr Neurol Neurosci Rep 5: 198-206.

Sturm V, Kimmig B, Engenhardt R, Schlegel W, Pastyr O, Treuer H, Schabbert S, Voges J (1991) Radiosurgical treatment of cerebral metastases. Method, indications and results. Stereotact Funct Neurosurg 57: 7-10.

Su YW, Chang MC, Chiang MF, Hsieh RK (2005) Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. J Neurooncol 71: 315-318.

Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, . (1986) Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg 64: 53-57.

Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Frenay M, Tosoni A, Kros JM, Stege EB, Enting RH, Allgeier A, van H, I, van den Bent MJ (2004) Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. Neurology 63: 904-906.

Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K, Kaminski S, Goscinski I, Reinfus M, Krzyszkowski T, Pyrich M, Bielawski A, Leszczyk C, . (1988) Postoperative radiotherapy and radiotherapy combined with CCNU chemotherapy for treatment of brain gliomas. J Neurooncol 6: 285-291.

Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N (2006) Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 3: CD003869.

Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK (2005b) Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. BMC Cancer 5: 34.

Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N (2005c) Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 31: 256-273.

Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L (2005a) The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 47-55.

Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, Oku Y, Ikeda H, Kanai N, Kanoh M, . (1991) Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. Neurosurgery 28: 201-205.

Ushio Y, Hayakawa T, Hasegawa H, Yamada K, Arita N (1984) Chemotherapy of malignant gliomas. Neurosurg Rev 7: 3-12.

van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmstrom PO, Collette L, Pierart M, Mirimanoff R, Karim AB (2005) Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet 366: 985-990.

van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T (2006) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol 24: 2715-2722.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, Bravo MJ, Taphoorn MJ, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht CJ, De Beule N, Baron B (2003c) Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. Ann Oncol 14: 599-602.

van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, van Groeningen CJ, Krouwer HG, Taphoorn MJ, Zonnenberg BA, Tijssen CC, Twijnstra A, Punt CJ, Boogerd W (1998) Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. Neurology 51: 1140-1145.

van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, Chinot O, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht C, Allgeier A, Gorlia T (2003b) Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. J Clin Oncol 21: 2525-2528.

Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooij N, Metsaars JA, Wattendorff AR, . (1993) Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 33: 583-590.

Vitaz TW, Warnke PC, Tabar V, Gutin PH (2005) Brachytherapy for brain tumors. J Neurooncol 73: 71-86.

Vos MJ, Turowski B, Zanella FE, Paquis P, Siefert A, Hideghety K, Haselsberger K, Grochulla F, Postma TJ, Wittig A, Heimans JJ, Slotman BJ, Vandertop WP, Sauerwein W (2005) Radiologic findings in patients treated with boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme within EORTC trial 11961. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 392-399.

Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J (2003) Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. Acta Neurochir (Wien) 145: 5-10.

Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg 49: 333-343.

Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Jr., Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Jr., Wilson CB, Strike TA (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 303: 1323-1329.

Weir B, Band P, Urtasun R, Blain G, Mclean D, Wilson F, Mielke B, Grace M (1976) Radiotherapy and CCNU in the treatment of high-grade supratentorial astrocytomas. J Neurosurg 45: 129-134.

Wen PY, Kesari S, Drappatz J (2006b) Malignant gliomas: strategies to increase the effectiveness of targeted molecular treatment. Expert Rev Anticancer Ther 6: 733-754.

Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L (2006a) Medical management of patients with brain tumors. J Neurooncol 80: 313-332.

Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Dahia PL, Wang Y, Peng B, Abrey LE, Raizer J, Cloughesy TF, Fink K, Gilbert M, Chang S, Junck L, Schiff D, Lieberman F, Fine HA, Mehta M, Robins HI, DeAngelis LM, Groves MD, Puduvalli VK, Levin V, Conrad C, Maher EA, Aldape K, Hayes M, Letvak L, Egorin MJ, Capdeville R, Kaplan R, Murgo AJ, Stiles C, Prados MD (2006c) Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. Clin Cancer Res 12: 4899-4907.

Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. Neuro -oncol 5: 79-88.

Wick W, Steinbach JP, Kuker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M (2004) One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. Neurology 62: 2113-2115.

Yamamoto T, Matsumura A, Nakai K, Shibata Y, Endo K, Sakurai F, Kishi T, Kumada H, Yamamoto K, Torii Y (2004) Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial. Appl Radiat Isot 61: 1089-1093.

Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, Yoshida S, Abe T, Narita M, Takahashi M, Tanaka R (2005) Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. Clin Cancer Res 11: 4160-4167.

Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 83: 588-593.

Zacharoulis S, Kieran MW (2004) Treatment of low-grade gliomas in children: an update. Expert Rev Neurother 4: 1005-1014.

Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF (1981) Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer 48: 384-394.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.nih.gov /National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)
http://www.neuroonkologia.hu/
http://www.oncol.hu
http://www.guidelines.gov

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1.1. A protokollfejlesztés, irodalomkeresés és kiválasztás, módszerei nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei:

Interdisciplinaris munkacsoport guideline-, metaanlaysis-, irodalom-vizsgálat és expert opinion összegző eljárása.

1.2. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus:

A szakmai protokoll kéziratát a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért szakemberekből álló Szakértői Munkacsoport állította össze.

A Szakértői Munkacsoport munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és a társzakmák Szakmai Kollégiumai által jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Munkacsoport végezte el.

1.3. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata

Lásd: I. 2.2. alatt.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

http://www.nih.gov /National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)
http://www.neuroonkologia.hu/
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztésére az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18) EüM számú rendelete alapján került sor.
A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Munkacsoport tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.
A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a máj daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Gasztroenterológiai, Sebészeti, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A megbetegedés általános leírása:

A máj az érintett szerv, de áttéti daganat esetén a primer elváltozás a legkülönfélébb szerveket, de leggyakrabban a colorectalis rendszert - érintheti.
Elsődleges vagy primer májdaganat a máj saját szöveteiből (májsejt) kiinduló rosszindulatú szövetszaporulat. Secundaer májdaganat a szervezet más szervében, szervrendszerében létrejött rosszindulatú daganat (elsősorban gastrointestinalis eredetű) májban jelentkező áttéti daganata.

2.1. Kiindulási hely
Májszövet, epeutak, kötőszövet, érképletek, egy vagy két lebenyben, egy vagy több gócú primer tumor.

2.2. A primer tumor terjedésének irányai
- A perifériás kiindulású solitaer tumor a centrum és a környező szervek felé terjed.
- Centrális elhelyezkedésű solitaer tumor a máj egyik vagy mindkét lebenye felé terjed, és hamar elzárja a kisebb vagy nagyobb epeutakat és ereket.

3. A regionális metasztatizálás iránya
- A májtumorok regionális áttéteit a következő nyirokcsomók jelentik: hilaris-, intrahepaticus-, periportalis-, továbbá a v.cava inf.abdominalis szakaszának a v.renalisok feletti szakasza mentén elhelyezkedő nyirokcsomók.
- A kiscseplesz, és a retroperitoneum nyirokcsomóáttétei távoli áttétet jelentenek.

4. Szöveti típus
Valamennyi (főleg az epithelialis) malignus tumort jól, mérsékelten és rosszul differenciált csoportba sorolják. A prognózist a patológiai stádium, a tokba zártság, a multiplicitás, a szövettani szerkezet és differenciáltság, a cirrhosis jelenléte és a progestationalis hormonok használata befolyásolja.

4.1. Malignus epithelialis daganatok

4.1.1. Hepatocellularis (májsejt-) carcinoma
A szövettani szerkezet alapján a következő alcsoportokra osztható:
Trabecularis forma. Köteges szerkezetű gyakran körülveszi az endothellel bélelt sinusoidokat rosettaszerű elrendeződésben.
Pseudoglandularis forma. Mirigyszerű csatornákat alkotnak a tumorsejtek, amelyek epét is tartalmazhatnak. Cysticus mirigyek is kialakulhatnak, a cystatartalom debris, macrophagok, homogen kolloidszerű folyadék lehet.
Compact forma. Alapvetően trabecularis, de solid masszákat képeznek a daganatsejtek a sinusoidokat komprimálva.
Scirrhosus forma. Bőséges kötőszöveti stroma különíti el a tumoros sejtkötegeket. Gyakran nehéz megkülönböztetni a cholangiocellularis carcinomáktól.A cytoarchitectonia szerint elkülönítenek még pleiomorph, világos és kissejtes variánst is.

4.1.2. Fibrolamellaris carcinoma
Főleg fiatalokban fordul elő, a hepatocellularis carcinománál valamivel jobb prognózisú. A solid daganatsejtcsoportokat, trabeculákat párhuzamos elrendeződésű kollagén rostnyalábok (fibrolamellák) különítik el. A nagy ovális vagy poligonális daganatsejtek cytoplasmája eosinophil, amelyben epeszemcsék és eosinophil ún. hialin globulusok vagy, „halvány testek" láthatók. A citokeratin-7 expressio alapján újabban felmerül az epeutak hámjából történő kiindulás lehetősége.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.1.3. Cholangiocellularis (intrahepaticus epevezeték) carcinoma
A tumorsejtek az epevezeték hámjára emlékeztetnek. Rendszerint mirigyekből épül fel a daganat, amely néha papillaris lehet. Solid forma ritka. Rendszerint egy tumoron belül változatos szerkezet látható. Jellegzetesen bőséges fibrosus stromával rendelkezik a tumor. Az epehólyag és az extrahepaticus epevezetékek rákjaitól nehéz elkülöníteni. Ritkán a cholangiocellularis carcinoma az epevezetékek congenitalis cysticus tágulataiból (Caroli-szindróma) is kiindulhat. Ez a tumortípus ritkán társul cirrhosishoz. (Szinonimák: mucinosus, pecsétgyűrűsejtes, adenosquamosus, laphámsejtes, muco-epidermoid carcinoma).

4.1.4. Epevezeték-cystadenocarcinoma
Papillaris cysticus nyáktermelő hámmal bélelt papillaris daganat. Rendszerint multilocularis és nyákos folyadékkal telt. Jól eltávolítható, relatíve kedvező prognózisú tumor.

4.1.5. Kombinált hepatocellularis, cholangiocellularis carcinoma
Mindkét tumortípus elemeit tartalmazó daganat. Egyidőben epe- és nyáksecretio is előfordulhat.

4.1.6. Hepatoblastoma (embryonalis carcinoma)
Primitív májparenchyma-sejtszerű, elemekből épül fel. Mesenchymalis komponense is lehet a daganatnak.
Az epithelialis komponens két primitív sejttípusból áll:
- az „embryonalis" májsejtszerű, kis orsó alakú, egyforma sötétre festődő, hiperkróm maggal, kevés cytoplasmával. A sejtek sorokat vagy rosettaszerű elrendeződést is formálhatnak.
- A „foetalis" májsejtszerű elemek nagyobbak, több cytoplasmával, amely szemcsés vagy világos lehet, a glikogén- vagy zsírtartalomtól függően. Ezek a sejtek trabeculákat alkotnak, sinusoidokat, csatornácskákat is formálva. Laphámszerű, ill. a hepatocellularis rákhoz hasonló területek is előfordulnak. Mesenchymalis komponensben fibrosus kötőszövet, porc, osteoid látható, vascularis üregek és extramedullaris haematopoesis is kialakulhat. A hepatoblastoma gyermekkorban alakul ki, nem társul cirrhosissal.

4.1.7. Differenciálatlan carcinoma
Alacsonyan differenciált hám típusú tumor, amelyet főleg a hámmarkerek immunfenotípusa alapján lehet diagnosztizálni.

4.2. Malignus, nem epithelialis daganatok

4.2.1. Infantilis haemangioendothelioma
Főleg gyermekekben fordul elő. Változó nagyságú és alakú (endothellel bélelt vascularis hálózat, amely rendszerint vérrel telt. A sejtmagok változatosan festődnek, mitosis ritka, infarctus, thrombosis gyakori, ezeket fibrosis és calcificatio követheti. Extramedullaris haemopoesis gyakori. Lokálisan infiltrálva terjed, multiplex is lehet, ritkán képez áttétet, alacsony malignitású.

4.2.2. Epitheloid (histiocytoid) haemangioendothelioma
Főleg felnőtt nőkben fordul elő, kialakulásában feltételezik az oralis kontraceptív gyógyszerek szerepét. Gyakran sokgócú a daganat, mindkét májlebenyben kifejlődhet. Acidophil, esetleg vakuolizált cytoplasmájú duzzadt endothelsejtekhez hasonló daganatsejtekből épül fel. A bőséges stroma, myxoid, scleroticus vagy elmeszesedett lehet. 28%-ban képez áttéteket, relatív jó prognózisa van.

4.2.3. Haemangiosarcoma (Kupffer-sejtes sarcoma, malignus haemangioendothelioma)
Rendszerint multiplex daganat. Orsó alakú sejtek anasztomizáló üregeket bélelnek, beterjednek a vénákba és a máj-sinusoidokba. Bizarr sokmagvú óriássejteket is tartalmazhat. Cysticusan tágult papillaris szerkezet is kifejlődhet. Máj-ruptura, thrombosis gyakori.

4.2.4. Embryonalis sarcoma
Gyermekkorban fordul elő. A tumorsejtek embryonalis mesenchymalis sejtekhez hasonlítanak, orsó vagy csillag alakuak, gyakran bizarr többmagvú óriássejtek is kifejlődnek. A cytoplasmában PAS-pozitív gömbök lehetnek. Bőséges, savanyú mukopoliszacharidát tartalmazó alapállományba ágyazottak a tumorsejtek. Rossz prognózisú a daganat.

4.2.5. Egyéb ritka daganatok:
leiomyosarcoma és fibrosarcoma.

4.3. Különleges daganatok

4.3.1. Teratoma malignum
Éretlen szövettípusokból áll.

4.3.2. Carcinosarcoma
A rákkomponens lehet hepato- és cholangiocellularis, a sarcoma pedig változatos szerkezetű.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.3.3. Carcinoid tumor
Ritka, alacsony malignitású.

4.4. Haemopoeticus és lymphoid daganatok
Rendszerint a Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomák, ill. a malignus reti-culosisok és leukaemiák részjelenségét alkotják.

5. Várható biológiai viselkedés

5.1. TNM-beosztás
A daganat makroszkópos kiterjedését, a helyi és távoli áttétek létét, valamint méretét a TNM-beosztás tükrözi. A klasszifikációt alapvetően a hepatocellularis carcinoma eseteire dolgozták ki, de jól alkalmazható a cholangiocarcinoma, ill. ezek kombinációja eseteiben is.

T-primer tumor

TX	Primer tumor nem ítélhető meg
T0	Primer tumor nem mutatható ki
T1	Szoliter daganat vascularis invasio nélkül
T2	Szoliter daganat vascularis invasioval, vagy multiplex tumor(ok), átmérő <5cm
T3	Multiplex tumor(ok), átmérő >5cm, vagy a v. portae-, vagy a v. hepatica egyik nagyobb ágát infiltráló daganat
T4	A tumor közvetlenül betör - az epehólyag kivételével - más szervekbe, szövetekbe,vagy a zsigeri peritoneumot infiltráló tumor

N - regionális nyirokcsomók

NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	Regionális nyirokcsomó áttétek

6. Kockázati és kiváltó tényezők:
Primaer daganat vonatkozásában: C vírus hepatitis - az ennek talaján kialakult cirrhosis hepatis, alkoholizmus talaján kialakult cirrhosis. Aflatoxin expositio eredete bizonyított.

6.1. Genetikai háttér:
primaer daganatok esetén egyértelműgenetikai predispositio nem igazolható, áttéti daganatok esetén pedig a primaer daganat genetikai sajátosságai mérvadók.

7. Incidencia/prevalencia/Morbiditas/Mortalitás Magyarországon:
Az összes daganat 1-2%-át teszi ki a primaer májdaganat
primer: kb. 30-40 új eset/év secundaer. *1000 új eset/év*

8. Jellemző életkor és nem:
50 év felett gyakoribb, Férfi nő arány: 2:1

9. Panaszok/tünetek/általános jellemzők
A primaer májdaganatok általában tünetmentesen jelentkeznek. Általában szűrővizsgálat, vagy egyéb irányú képalkotó vizsgálat (rendszerint ultrahang, ritkábban CT, PET) kapcsán igazolódik. A másodlagos daganatok esetén célzott képalkotó vizsgálat tárgyaként kerül felismerésre.
Előrehaladott esetekben a májfunctios laboreltérések, fizikális vizsgálat (tapintás) utalhat rá.

10. Érintett szervrendszer(ek)
Elsődleges estekben csak a máj érintett, másodlagos esetben a primaer daganat területe is érintett.

11. Gyakori társbetegségek:
Májcirrhosis. Hypertonia. Diabetes mellitus Colorectalis carcinoma KALB

II. Diagnózis

1. Anamnézis
- Kiállt hepatitis fertőzés a múltban, alkohol, vérzékenység, gyógyszer-, hormonhatások, vegyszer ill. aflatoxin expositio családi terhelő anamnézis, esetenként jobb bordaív fájdalma.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Fizikális vizsgálat

- Legtöbbször semmitmondó. A máj tapintható volta nem általános, a fizikális vizsgálat nem korrelál a daganat kiterjedtségével.

3. Kötelező (minimalisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

A következő kérdésekre igyekszünk választ kapni. A májdaganat:

- primer vagy szekunder (metastaticus),
- uni- vagy multilocularis,
- egy-vagy két lebenyre terjed ki,
- csak a májra lokalizált, vagy van távoli áttét.

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok:

- májfunkciós vizsgálatok (SGOT, SGPT, GGT, ALP, bilirubin-szint), CEA, AFP, CA-19 antigén vizsgálatok, HCV és HBV-screen

3.2. Képalkotóvizsgálatok:

UH az első vizsgálat, a talált elváltozás jellege határozza meg a további vizsgálatokat. A magas felbontású, dinamikus **CT** és **MR** technikával apró gócok is kimutathatók, a vizsgálat szenzitivitása magas, de problémát jelenthet a léziók karakterizálása, főleg apró elváltozásoknál. A jó felbontású és gyors spirál CT és a korszerű MR technikák lehetővé teszik a góc kontrasztanyagos **dinamikus analízisét**, ezáltal a góc vaszkularizáltságáról nyerünk értékes információkat. A képalkotók által **vezérelt mintavétel** (UH, CT vagy MR segítségével) történhet aspirációval cytológiára vagy szövethenger (core) biopsziával szövettani vizsgálatra**.**

A lokális tumorterápiát a képalkotó eljárások irányításával lehet elvégezni, és az eredményesség lemérése, a további kezelés meghatározása is képalkotókkal lehetséges.

Differenciál diagnosztika

A máj jó- és rosszindulatú térfoglaló elváltozásai a radiológiai megjelenésük alapján gyakran nem különíthetők el egymástól annak ellenére, hogy az elváltozások vizsgálatára több módszert is alkalmazunk. Kivételt képeznek a melanoma malignum azon esetei, amikor a máj áttét melanin tartalma magas és a T1 súlyozott MR képen a gócok magas jelintenzitása szövettani pontosságú diagnózist nyújt. Ismert daganatos betegségben a májgócok kb. fele benignus, tehát a legnagyobb klinikai dilemmát az incidentális benignus primer májgócok magas előfordulási gyakorisága jelenti. Az apró haemangiomák előfordulását az irodalomban 5-20%-os gyakorisággal közlik. A cavernosus haemangioma, ha 3 cm-nél kisebb, UH-val típusos megjelenésű, de ha nagyobb, a centrálisan nekrózis, fibrózis, meszesedés miatt a kép atípusossá válhat. A CT-, MR-en jellegzetes kontrasztanyag erősítés utal haemangiomára. A haemangiomák főleg MR-rel karakterizálhatók hatékonyan, haemangioma-metasztázis elkülönítésében az MR pontossága 92-95%. A hepatocellularis carcinoma (HCC) típusos morfológiai jeleket mutat (jellegzetes vascularisatiot, centrálisan zsíros degenerációt, stb), ezek kimutatására az MR szenzitivitása 92-96%, specifitása 85-90%. A májspecifikus kontrasztanyag javítja a metasztázis kimutatását és a primer májtumorok (FNH, adenoma, HCC) differenciálását is segíti. A vasoxid tartalmú MR kontrasztanyag (SPIO, small part iron oxid) a máj RES sejtjeiben (Kupffer sejtekben) tárolódik, primer és szekunder májtumorban, metasztatikus nyirokcsomóban nem halmozódik.

Malignus betegségekben, kemoterápia hatására gyakran diffúz vagy gócos májzsírosodás alakul ki, ilyenkor az UH metasztázis gyanúját keltheti. A CT denzitás elemzése, az MR zsírelnyomásos mérésmódjai fontos differenciál diagnosztikus lehetőségek az inhomogén steatosis - metasztázis elkülönítésében.

3.3. Egyébvizsgálatok:

- Aspirációs cytologiai vizsgálat (CT, vagy ultrahang vezérelt)

Kiegészítő diagnosztika

- MRI, Indocyanin-green eliminációs-teszt, PET

Differenciál diagnosztika

- Májadenoma, hemangioma hepatis, focal sparing, focalis nodularis hyperplasia

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.4. Diagnosztikai algoritmusok
máj malignus daganatainál

Vizsgálatok	*DG.*	*Staging*	*Th. hatékonyság*	*Státuszrögzítés*	● *Követés*	▼ *Restaging*
Hasi UH + szsz vezérelt biopszia	X			X	X	→
Hasi CT + din máj CT + szsz vezérelt biopszia		X és/vagy	X és/vagy	X és/vagy	X és/vagy	→
Hasi MR + din máj MR + hepatocyta, szsz RES specifikus ka.		X	X	X	X	→
Szsz. Angiographia [1]		X				X
Mellkas rtg./szsz CT		X			X	→
Szsz. PET/CT [2]		Szsz. X	Szsz. X		Szsz.X	→

[1] **Operabilitás mérlegelésekor diagnosztikus céllal, inoperabilis daganatnál terápiás céllal**
[2] **Hagyományos eljárásokkal (UH,CT,MR) nem tisztázható reziduális vagy recidív tumor gyanújakor**

● Követés:

Hasi UH+sz.sz. vezérelt biopszia: 3 évig 3 havonta, majd félévente
Hasi+dinamikus máj CT+sz.sz. CT vezérelt biopszia és/vagy hasi+dinamikus máj MR+hepatocyta specifikus kontraszt-anyag alkalmazása: műtét után 3 évig 3 havonta, majd 6 havonta. Kemoterápia után 3 havonta.
Mellkas röntgen (sz.sz. CT) vizsgálat: 3 évig 3 havonta, utána félévente
PET/CT: hagyományos eljárásokkal (UH, CT, MR) nem tisztázható reziduális vagy recidív tumor gyanújakor.
+ *Csontmetasztázis* klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő.
▼Recidíva kimutatásakor **a stádium újabb meghatározása (restaging) az utolsó, tumorra pozitív follow up vizsgálat alapján történik, ill. azt kell a klinikai kép szerint kiegészíteni.**

III. Kezelés

1. Gyógyszeres kezelés
Alkalmazandó **kezelési formák:**
- lokális intraarterialis, kemoembolizáció
- izolált májperfúzió, -filtráció
- szisztémás kezelés.

(Ellátási szint: Onkológiai Osztály)

Májdaganatok cytostaticus kezelése
Újabb irodalmi adatok **neoadjuváns** kemoterápia alkalmazását javasolják. Tekintettel arra, hogy az esetek többségében radikális sebészi ellátás nem lehetséges, az előrehaladott esetekben a palliatív kemoterápiának van jelentősége.
Az agresszív kemoterápiát súlyos májkárosodás kísérheti, ezért e terápia nagy körültekintést igényel.)

Kemoterápiás protokollok
FAM séma
5%FU 600 mg/m^2 1., 8., 29 nap i.v.
ADM (Adriamycin) 30 mg/m^2 1., 29 nap i.v.
Mitomycin-C 10 mg/m^2 1., 56. nap i.v.

Mechanikus icterus esetében
Mechanikus icterus esetében, ill. rossz általános állapotú betegek eseté-ben kis dózisú, heti 20 mg Adriamycin iv. adása javasolt (Se-bilirubin 16 IU-ig).
Kontraindicatio (általános kontraindicatiokon kívül) mechanicus icterus Seb-bi 16 IU felett.

2. Sebészeti jellegű ellátás
Ellátási szint: I. típusú Sebészeti Osztály.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1. Műtét:
A primaer és secundaer májdaganatok kezelésében alapvető terápia a sebészi beavatkozás (RO reszekció) - (1 A evidencia.) Ennek eredményei biztosítják a leghosszabb távú, legjobb életminőségű túlélést (1A evidencia)

- Indicatio: általános : a betegség fennállása, ha kontraindikáció nem áll fenn.
a) Speciális: Több szegmentumot érintő, végstadiumú májbetegséggel társult, 3 cm-nél kisebb primer elváltozások esetén a transplantáció indikált.
b) Kontraindikációk
- máj 75%-át meghaladó tumorméret, ha a daganat secunder
- disseminalt betegség
- általános anaesthesiologiai -kontraindikáció fennállása

- Műtéti előkészítés
- Mellkasi légzőtorna 24-48 órán át
- Glukóz tartalmú infúzió a műtétet megelőzően
- Mechanikus béltisztítás
- One-shot antibiotikus prophylaxis

Műtéti érzéstelenítés
Intratrachealis narkózis az idealis thoracalis 10-11 szintű epiduralis kanüllel kiegészítve. Az epiduralis anaesthesia alkalmazása csökkenti a posztoperatív fájdalomcsillapító igényt, melyek legtöbbje a májon át választódik ki.

Műtét
- metastasectomia
- segmentectomia
- bi-trisegmentectomia
- lobectomia
- májtransplantatio
- vena portae-ág ligatura
- nem-anatomiás resectio

kiegészítő beavatkozások
- cysticus drainage
- cholecystectomia
- diaphragma-resectio
- vena-cava resectio

2.2. Egyéb sebészeti jellegű ellátási lehetőségek:

RADIOLÓGIAI INTERVENCIÓK

2.2.1. Rádiófrekvenciás abláció - RFTA

Indikációk*:*
Körülírt és meghatározott méretű és számú gócok esetén végezhet biztonságosan vezérelhető elektróda segítségével. A méret felső határára 1cm .s biztonsági zónát is bele kell számítani. Az elektródák típusa befolyásolja a kezelhető daganat átmérőjét. Ma ideális esetben ez lehet akár 8 cm, de általában 4 . 5cm. A gócok száma általában 4 . 5. Elhelyezkedésük is befolyásolja a kezelés elvégezhetőségét. Az indikációt a radiológusokból, sebészekből és onkológusokból álló team állítja fel.
Ott végezhető, ahol gyakorlott szakemberek állnak rendelkezésre, a tárgyi feltételek, mint_RF generátor, elektródák és azok biztonságos vezérlése is adottak. Fontos kritérium, hogy a lehetséges szövődményeket el lehessen hárítani.
Intraoperatív RFA is szükségessé válhat, amennyiben a preoperatív staging ezt indokolja, vagy az intraoperatív UH a staginget pontosítja. Elvégezhető a műtét után is, ha a team így dönt.

Kontraindikációk:
Személyi és tárgyi feltételek hiánya, ide értendő a teamek szoros együttműködésének hiánya.
Májműködés elégtelensége.
A véralvadási paraméterek nem megfelelő volta.
A komplikáció lehetőségének nagy valószínűsége, mint az epehólyag vagy nagyobb epeutak közelsége.
A 24 órás obszerváció feltételeinek hiánya.
A beteg beleegyezésének hiánya.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kivitelezés:
Az indikáció felállítást követően a beteg szóbeli és írásbeli tájékoztatása. A képalkotó vizsgálatok alapján a behatolás körülményeinek tervezése: hely, irány, a vezérlés módja tekintetében.
Több góc esetén több ülésben végezhető, a döntés individuális.
Verbális és/vagy gyógyszeres nyugtatás. Lokális anaesthesia általában elegendő, emellett 15 mg piritramidum, vagy 100 mg pethidinum chloratum s.c., vagy ezekkel equivalens praemedicatio ajánlott. A beteg kérésére, a team döntése alapján rövid narcosis szóba jöhet. Fertőtlenítő lemosások, izolálás, lokális anaesthesia, finom bőrmetszés szikével. Az elektróda bevezetése után a generátor paramétereinek beállítása után valósul meg az abláció, melynek fizikai paramétereit és idejét tekintve az alkalmazott berendezés műszaki leírása az irányadó. Vonatkozik ez az elektróda hűtésére is. A vezérlés módja azonos a diagnosztikus biopsziák módszerével.
A beavatkozás során a beteg folyamatos ellenőrzése szükséges.
Az abláció befejeztével az elektróda lassú, kontrollált eltávolítása következik úgy, hogy az elektróda hőmérséklete folyamatosan 60 fok Celsius körül legyen.
A behatolás helyének steril fedése.
Hasi áttekintő UH ellenőrzés az esetleges vérzés kiszűrésére. A pleura sérülésének gyanúja esetén mellkas felvétel szükséges.
24 órás fekvés, obszerváció. Kontroll, utána újabb hasi áttekintő UH ellenőrzés. Labor kontrol.

2.2.2. Percutan Etanol infiltráció. PEI
Indikáció:
Legfeljebb 3 cm átmérőjű primer daganatok.
Kontraindikáció:
3 cm-nél nagyobb primer daganatok**.** Mérettől független metasztatikus rákok, kivéve a hormontermelő daganatok szoliter, 3 cm-nél kisebb átmérőjű áttéteit. Ezek a primer rákoknál alkalmazottak szerint bírálandók el.
Személyi és tárgyi feltételek hiánya.
A véralvadási paraméterek nem megfelelő volta.
A komplikáció lehetőségének nagy valószínűsége, mint az epehólyag vagy nagyobb epeutak közelsége.
A 24 órás obszerváció feltételeinek hiánya.
A beteg beleegyezésének hiánya.
Kivitelezés:
Fertőtlenítő lemosások, izolálás. Lokális anaesthesia. Bőrmetszés. Infiltrációhoz alkalmas vékonytű bevezetése UH vezérléssel. Az infiltráció folyamán folyamatos tű pozicionálás. Folyamatos UH kontrollok. Tű eltávolítás. Hasi áttekintő UH ellenőrzés az esetleges vérzés kiszűrésére. A pleura sérülésének gyanúja esetén mellkas felvétel szükséges.
24 órás fekvés, obszerváció. Utána újabb hasi áttekintő UH ellenőrzés. Labor kontrol.

2.2.3. Lokális intraarteriális kemoperfúzió.
Indikáció:
Előrehaladott primer és szekunder malignus májdaganatok.
Sebészi daganat eltávolítás és RFA utáni kiegészítő kezelés, a recidíva megelőzésére, az esetleges visszamaradott, de kicsiny mérete miatt még nem diagnosztizálható további gócok kezelése.
Kontraindikáció:
Véralvadási viszonyok nem megfelelő volta.
Teljes vena portae occlusio.
A máj működés elégtelensége.
Teljes epeút occlusio.
Cholangiohepatitis.
Terhesség
A beteg beleegyezésének hiánya.
Kivitelezés:
Diagnosztikus angiográfia az első kezelés előtt, az ér-variációk tisztázására.
A katéter biztonságos bevezetése az arteria hepatica propriába/communisba . esetenként az arteria coeliacaba.
Kemoperfúzió, legalább 1 órás időtartam alatt.
Alkalmazott kemoterapeutikum/ok: az onkológus konzílium szerint, az intraarteriálisan adható gyógyszerek közül a megállapított protokoll szerint.
A katéter eltávolítása.
Helyi manuális kompresszió, általában 5-6 perc.
Nyomókötés felhelyezése.
Legalább 6 órás fekvés, az arteria femoralis felőli behatolás esetén. A brachialis vagy radialis artéria felőli behatoláskor a fekvés nem, de a 6 órás obszerváció szükséges.
A kemoperfúzió ismétlése 4-6 hetenként.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Alkalmazható többnapos, korlátozott számú perfúziós kezelés az onkológus team döntése szerint.
Időszakos restaging - a legcélravezetőbb imaging technikákkal, tumor marker kontroll.
A kezelési ciklusok száma a folyamat változásától függő, individuális.
A szisztémás kemoterápiát a lokális kezeléssel párhuzamosan kívánatos végezni, összehangoltan.

2.2.4. Kemoembolizáció

Indikáció:

Előrehaladott primer és szekunder malignus májdaganatok.
Sebészi daganat eltávolítás és RFA utáni kiegészítő kezelés, a recidíva megelőzésére, az esetleges visszamaradott, de kicsiny mérete miatt még nem diagnosztizálható további gócok kezelése. Amennyiben a primer vagy szekunder daganatok Lipiodol felvétele zéró vagy minimális, a kemoembolizációnak nincs terápiás előnye a perfúzióval szemben.

Kontraindikáció:

Véralvadási viszonyok nem megfelelő volta.
Teljes vagy jelentős vena portae occlusio.
A máj működés elégtelensége.
Teljes epeút occlusio.
Cholangiohepatitis.
Terhesség
A beteg beleegyezésének hiánya.

Kivitelezés:

Diagnosztikus angiográfia az első kezelés előtt, az ér-variációk tisztázására.
A katéter biztonságos bevezetése az arteria hepatica propriába / a tumort tápláló artériába soliter góc esetén.
Alkalmazott kemoterapeutikum/ok: az onkológus konzílium szerint, az intraarteriálisan adható gyógyszerek közül a megállapított protokoll szerint. A vízben oldódó gyógyszerekhez olajos embolizációs anyagot - Lipiodolt adunk, törekedve a minél homogénebb elegy létrehozására. Ezt folyamatos rázással érhetjük el. Az elegy beadása a szem ellenőrzése mellett kézi lassú beadással történik. A befecskendezés sebessége az áramlási viszonyoktól függ. Fontos az anyag visszaáramlásának megelőzése.
A beadható Lipiodol mennyisége 5-20 ml, esetenként és betegenként változó.
Soliter, vascularizált tumorok esetében, ha a tápláló ér biztonságosan és szuperszelektíven katéterezhető, PVA granulátumok is adhatóak. Az anyagot vízoldékony kontrasztanyaggal előtte össze kell keverni, hogy a monitoron látható legyen.
A felhasznált mennyiség a keringés leállásának idejétől függ.
A katéter eltávolítása a beavatkozás után.
Helyi manuális kompresszió, általában 5-6 perc.
Nyomókötés felhelyezése.
Legalább 6 órás fekvés, az arteria femoralis felőli behatolás esetén. A brachialis vagy radiális artéria felőli behatoláskor a fekvés nem, de a 6 órás obszerváció szükséges.
Un. tárolási felvétel a máj tájékról a következő napon. Mellkas felvétel készítése a következő napon az esetleges shuntök miatti pulmonalis olaj embolizáció kimutatására. Hasi panaszok - fájdalom, láz esetén hasi UH, labor vizsgálatok ismétlése, a szövődmények - pl. cholecystitis - kimutatására
A kemoembolizáció ismétlése szükség szerint 4-6 hetenként.
Alkalmazható többnapos, korlátozott számú perfúziós kezelés befejezéseként is az onkológus team döntése szerint.
Időszakos restaging - a legcélravezetőbb imaging technikákkal, tumor marker kontrol.
A kezelési ciklusok száma a folyamat változásától függő, individuális.
A szisztémás kemoterápiát a lokális kezeléssel párhuzamosan kívánatos végezni, összehangoltan.

2.2.5. A tumort tápláló artéria embolizációja

Indikáció:

Szoliter, nagy kiterjedésű, vaszkularizált primer vagy szekunder daganat tápláló erének elzárása kemoembolizáció után vagy RFA kezelés előtt

Kontraindikáció:

Véralvadási viszonyok nem megfelelő volta.
Teljes vagy jelentős vena portae occlusio.
A máj működés elégtelensége.
Teljes epeút occlusio.
Cholangiohepatitis.
Terhesség
A beteg beleegyezésének hiánya.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kivitelezés:
Kemoembolizáció után a katéter lumenébe embolizációs spirált helyezünk, ezt mandrinnal a tápláló érbe toljuk. Az ér átmérője szabja meg az alkalmazott spirál méretét. Egy, legfeljebb két spirál a tumor keringésének leállását biztosítja.
Kontroll angiográfia.
A katéter eltávolítása a beavatkozás után.
Helyi manuális kompresszió, általában 5-6 perc.
Nyomókötés felhelyezése.
Legalább 6 órás fekvés, az arteria femoralis felőli behatolás esetén. A brachialis vagy radiális artéria felőli behatoláskor a fekvés nem, de a 6 órás obszerváció szükséges.
Ún. tárolási felvétel a máj tájékról a következő napon. Mellkas felvétel készítése a következő napon az esetleges shuntök miatti pulmonalis olaj embolizáció kimutatására. Hasi panaszok, fájdalom, láz esetén hasi UH, labor vizsgálatok ismétlése, a szövődmények - pl. cholecystitis - kimutatására
Időszakos restaging - a legcélravezetőbb imaging technikákkal, tumor marker kontrol.
A szisztémás kemoterápiát kívánatos végezni a továbbiakban.

2.2.6. Kombinált kezelések
Indikáció:
A májtumorok kezelését szolgáló valamennyi modalitás hatékonyságának fokozása, mivel a monoterápiák eredményessége elmarad a helyesen választott kombinált terápiás eljárások eredményei mögött.
Kontraindikáció:
A modalitások kontraindikációi a mérvadóak.
Kivitelezés:
A kombinációk milyenségét és sorrendiségét az onkológiai team határozza meg, betegenként és a staging változása szerint.
Szisztémás kezelés minden esetben szükséges.
Lokális intraarteriális kezelést - sikeres tumor eltávolítás esetén nem, a kontrol vizsgálatok során bizonyított recidíva esetén indokolt alkalmazni, akkor is, ha a recidív tumort ismételt sebészi vagy RFA / PEI kezeléssel el lehet távolítani.
Lokális kemoperfúziót/kemoembolizációt sikeres, vagy annak vélt RFA kezelés után is javasolt elvégezni, amennyiben kontraindikáció nem áll fenn.
Tumor tápláló ér embolizációja csak kombinációban végzendő. Kemoembolizáció után, vagy RFA kezelés előtt, a modalitásokban leírtak szerint.

1. Megfelelő egészségügyi ellátás szintje: Kórházi fekvőbeteg ellátás keretében végezhető, legalább 48 órás obszervációt igényel
2. Általános intézkedések: Onko-team indikációja, speciális műtői körülmények, speciális felszereltségű műtői háttér (lehetséges vérzéses vagy egyéb hasi szövődmény miatt), anaesthesia
3. Fizikai aktivitás: A beavatkozást követő 24-48h múlva terhelhető
4. Diéta: Májkímélő diéta
5. Betegoktatás: lehetséges szövődmények tüneteire való kioktatás, diétás tanácsadás.

3. Radiotherápia
Evidenciaszint nem állítható fel az alacsony betegszám,ennek következtében randomizált , multicentrikus vizsgálatok nem készültek. Fázis II vizsgálatok történtek**.**
A máj alacsony toleranciaszintje, a környező szervek sugárérzékenysége befolyásolja a sugárkezelés dózisát és alkalmazását. Körülírt, a máj kevesebb, mint egyharmadát érintő hepatocellularis carcinoma, illetve soliter májmetastasis esetén a besugárzás megkísérelhető. Mindenképpen 3D konformális, vagy IMRT tehcnika alkalmazása javasolt.
A sugárkezelés effektivitását javítja a légzőmozgásokat követő kapuzási technika. A dózis 30-60 Gya között mozog a tumor kiterjedése, elhelyezkedése és a beteg általános állapotának függvényében. Napi dózis általában 1,5-1,8 Gy.
Primer májtumor hasi áttéteinek sugárkezelése is szóbajöhet fájdalomcsillapító, palliativ céllal.

4. Kiegészítő terápia
Ppszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás:

i. intenzív légzőtorna
ii. általános ill. psychoonkológiai foglalkozás

IV. Rehabilitáció

gyógytorna, fizikai kondíció javítása

1. A rehabilitáció szükségességének paraméterei:
2. A megfelelő rehabilitációs ellátás szintje
3. Általános intézkedések
4. Speciális rehabilitációs teendők

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

V. Gondozás

1. Primaer és szekunder prevencio feladatai: Primaer: májkárosító szerek, alkohol, egyszerek expoziciójának elkerülése, hepatitis prevencio Az általános daganatmegelőzési stratégiák hasznosak (táplálkozás, dohányzás mellőzése, rizikócsoportok szűrése)
2. Prognózis: A kezelés intermittáló jelleggel élethosszan kívánatos. A prognosist befolyásoló legfontosabb faktor a daganat stádiumbeosztása, emiatt a korai felfedezést, a szűrőprogramok szerepét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A secunder májdaganatok esetén a sebészi resectios szél tumormentessége, a resectio kivitelezhetősége, a vénába törés független prognosztikai faktorok.
3. *Ellenőrzés*: 3 havonta UH, labor, és fizikalis vizsgálat 24 hónapig, ekkor 6 havonta történő kontroll, majd 5 év után évente kontrollvizsgálat.
   CT pozitív UH lelet birtokában vagy emelkedett antigén-szint esetén.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai:

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Adam R, Bismuth H, Castaing R, et al: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 1997 225 (1) 51-60 discussion 773-6.
2. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al: Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. 2000 232 (6) 777-85.
3. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al: Adjuvant regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases B. J Surg 1999 86 (8) 1025-31.
4. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, et al: Hepatic resection of colorectal metastases. Influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. Ann Surg 1985 201 (2) 210-8
5. Azoulay D, Castaing D, Smail A. et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg 2000 23 (4) 480-6
6. Belghiti J. Synchronous and respectable hepatic metastases of colorectal cancer: should there be a minimum dely before hepatic resection?. Ann Chir 1990 44 (6) 427-9
7. Ben-Josef E.,Normolle D.,:Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery flxuridien for unresectable intrahepatic malignancies.
8. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996. 224 (4) 509-20
9. Bismuth, H. Et al.: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. AnnSurg 1993; 218 145-151
10. Bozetti F, Bignami P, Montalta F, et al: Repeated hepatic resection for recurrent metastases from colorectal cancer. Br J Surg 1992. 79 (2) 146-8
11. Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH et al: Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin. Dis Colon Rectum 1988. 31 (10) 786-92.
12. Burke D, Carnochan P, Glover C, Allen-Mersh TG.: Correlation between tumour blood flow and fluorouracil distribution in a hypovascular liver metastasis model. Clin Exp Metastasis 2000;18(7):617-22
13. Cady B, Jenkins RL, et al.: Surgical Margin in Hepatic Resection for Colorectal Metastasis. Ann Surg 1998 April;227(4):566-571
14. Carr BI.: Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. Hepatogastroenterology 2002 Jan-Feb;49(43):79-86
15. Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. Am Surg 2000 66 (7) 611-5
16. Chiappa A, Zbar AP, Biella F, Staudacher C. Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal metastases .Hepatogastroenterology 1991. 46 (26) 1065-70
17. Clavien PA, Selzner N, Morse M et al.: Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy. Surgery 2002 131: 433-442
18. 74. Dawson LA.,Ten Haken RK.: Partial volumen tolerance of the liver to radiation. Semin Radiat. Oncol, 2005 Oct;15(4); 279-283
19. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al: Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries World J. Surg 1987 11 (4) 451-7.
20. Elias D, Lasser P, Rougier P, Debaene B. Another failure in the attempt of definition of the indications to the resection of liver metastases of colorectal origin J Chir (Paris) 1992. 129 (2) 59-65.
21. Elias D, Lasser P, Stambuck J, et al: Is the aggressive treatment of locoregional recurrences of colorectal cancer justified? Gastoenterol Clin Biol 1991 15 (1) 3-9.
22. Elias D, Saric J, Jaeck D, et al: Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg 1996 83 (7) 942-5
23. Engloner L, Bánsághi Z: Intervenciós radiológiai módszerek alkalmazása a malignus májdaganatok kezelésében Folia Hepatologica 1998 Vol 3, 1: 36 - 41
24. Engloner L.: Terápiás célú invazív radiológiai beavatkozások in Hepatológia Szerk.: Fehér J. és Lengyel G., Medicina kiadó Budapest, 2000, 315 - 327
25. Engloner L: A primer és szekunder májdaganatok nem sebészi kezelése. Magyar Radiológia 2001 . 75 (1): 7 . 15
26. Engloner L: Daganatos betegségek kezelése az intervenciós radiológia eszközeivel. Lege Artis Medicinae 2002. 12, 2: 88 . 93
27. Engloner L.: Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumorablációk helye az előrehaladott primer és szekunder májrákok kezelésében Orvosi Hetilap 2002. november 10, 143 évf.45. 2523 - 2530
28. Engloner L.: Az intervenciós radiológiai eszközei: vascularis ablációk. In Májdaganatok komplex kezelése . Orvosi Hetilap Supplementum 1. 398 - 401.
29. Engloner L.: A májdaganatok nem sebészi kezelése Orvosi Hetilap 145.1669 - 1670
30. Engloner L.:Az intraarteriális kemoterápia indokoltsága májrákokban Orvosi Hetilap
31. 145. 36. 1841 - 1843

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

32. Fan ST, Lo CM, Liu Cl, et al: Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. Ann Surg 1999: 229 (3) 322-30
33. Görög D, Tóth A, Weltner J. Prognosis of untreated liver metastasis from rectal cancer Acta Chir Hung 1997 36 (1-4) 106-7
34. Hashimoto D, Dohi T, Tsuzuki M, et al: Development of a computer-aided surgery system: three-dimensional graphic reconstruction for treatment of liver cancer. Surgery 1991. 109 (5) 589-96.
35. Honjo I. Suzuki T, Ozawa K, et al: Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. Am J Surg 1978 130 83) 296-302
36. Imamura H, Kawasaki S. Treatment strategy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999 6 (1) 23-9
37. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, et al: Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. Simultaneous or delayed resection? Ann Chir 1996. 50 (7) 507-12.
38. Jakab F: Surgical Treatment of Hepatic Metastases 155-181. in Diagnosis and Surgery of Organ Metastases Ed:Besznyák István Akadémiai Kiadó Budapest, 2001 ISBN 963 05 7748 8
39. Jakab F. Et al: Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastasis After the Year of. Hung JSurgery 2004 Vol57 3-11
40. Kemeny N et al: Morphological and biological features of resected hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients in West. Hepatology 1989; 9 225-53
41. Kemény N, Fata F: Arterial, portal or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999 6:39-49
42. Kemeny N.,Huang Y.Ph.D.,Alfred M. Cohen M.D.,Weiji Shi,M.S.,John A.Conti,M.D., Murray F. Brennan,M.D., Joseph R. Bertino,M.D.,Alan D.M.Turnbull,M.D., Deidre Sullivan,B.A., Jennifer Stockman,B.A., Leslie H. Blumgart, M. D. and Yuman Fong, M.D.:Hepatic arterialinfusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer N.Engl.J.Med.,341,2039 - 2048, 1999.
43. Kim TH.,Kim DY. : Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial-chemoembolization was ineffective or unsuitable. Am.J.Clin.Oncol, 2006.Dec;29(6):568-575.
44. Kokudo N, Sato T, Seki M, et al: Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1999 42 (10) 1285-90
45. Koodziejski L, Goralczyk J, Dyczek S, et al: The role of surgery in lung metastases. Eur J. Surg Oncol 1999 25 (4) 410-7
46. Levi F, Zidani R, Misset JL, Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. Internation Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet 1997: 350 (9079) 681-6
47. Lodge JP, Ammori BJ, Prasad KR, Bellamy MC. Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases Ann Surg 2000 23 (4) 471-9
48. Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al: Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen) Ann Surg 1998. 228 (6) 756-62.
49. Koea JB, Kemény N: Hepatic artery infusion chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. Surg Oncol 2000 19:125-1344.
50. Livraghi T, Meloni F.: Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous interventional methods. Hepatogastroenterology 2002 Jan-Feb;49(43):62-71
51. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K. Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. Surg Gynecol Obstet 1987 164 (1) 68-72.
52. Meric F, Patt YZ, Curley Sa, et al: Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. Ann Surg Oncol 2000 7 (7) 490-5
53. Michelassi F, Block GE, Vannucci L, et al: A 5-to 21-year follow- up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma Ann Surg 1988 208 (3) 379-89
54. Nakamura S, Sakaguchi S, Hachiya T et al: Significance of hepatic vein reconstruction in hepatectomy Surgery 1993 114 (1) 59-64
55. Nakamura S, Suzuki S, Baba S, Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. World J Surg 1997: 21 (7) 741-7
56. Nordlinger B, Guigeut M, Vaillant JC et al: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer 1996 77 (7) 1254-62.
57. Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, et al: Résection chirurgicale des métatases hépatiques. Enquéte de l' Associton Francaise de chirurgie. In Nordlinger B, Jaeck D, eds. Traitment des métatases hépatiques des cancers colorectaux. Paris: Springer-Verlag, 1992 pp. 141-159
58. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al: Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie J Clin Oncol 1994 12 (7) 1491-6
59. Pescatori M, Mattana C, Maria G, et al: Outcome of colorectal cancer. Br J Surg 1987 74 (5) 370-2
60. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. Dis Colon Rectum 2000 43 (10) 1341-6 discussion 1347-8.
61. Pinson CW, Wright JK, Chapman WC, et al: Repeat hepatic surgery for colorectal cancer metastasis to the liver. Ann Surg 1996: 223 (6) 765-73 discussion 773-6.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

62. Poston G. J.Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Where Are We Really Going?Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 7 (March 1), 2005: pp. 1342-1344
63. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al: Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma Ann Surg 1992 216(4) 493-504. discussion 504-5
64. Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. Br J Surg 1993 80 (3) 274-6
65. Scheele J, Stangl R, Altendorf - Hofman A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery 1991. 110 (1) 13-29.
66. Scheele J, Stangl R, Altendorf- Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg 1990: 77 (11) 1241-6
67. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995: 19: 59-71
68. Sugarbaker PH, Schellinx Me, Chang D, et al: Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. World J Surg 1996 20 (5) 585-91 discussion 592.
69. Takayama T, Nakatsuka T, Yamamoto J, et al: Re-construction of single remnant hepatic vein Br J Surg 1996 83 (6) 762-35. .
70. Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A, Fujii A, Matsumura K, Takeda K.: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma--initial experience. Eur J Radiol 2002 Jan;41(1):42
71. Tarazov P G, Pavlovskij A V, Granov D A.: Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. : Cardiovasc Intervent Radiol 2001 Nov-Dec;24(6):424-6
72. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuke K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. Ann Surg 2000 231 (1) 59-66.
73. Vogl T.J.,Müller P.K.,Mack M.G., Sraub R., Engelmann K.,Neuhaus P.: all:Liver matastases: interventional therapeutic techniques and results,state of art. Eur.Radiol. 9, 675 - 684 1999
74. Vogt P, Raab R, Ringe B, Pichlmayr R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. World J Surg 1991 15 (1) 62-7
75. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al: The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. Comparison with resective treatment. Ann Surg. 1984 199 (5) 502-8
76. Yamanaka et al.: Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Univariate and multivariate analysis. Cancer 1990. 65;1104-1110.
77. Watine J., Friedberg B.: Laboratory variables and stratification oof metastatic colorectal cancer patients:recommendations for therapeutic trials and for clinical practice guidelines. Clin.Chim. Acta: 2004.jul;345(1-2):1-15.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a méhnyak daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Nucleáris Medicina, Radiológiai, Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. A méhnyakrák ellátási folyamatának leírása

2.1. Általános elvek

A méhnyakrák a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok 30%-át képviseli (hazai adat).

A protokoll főként a méhnyakdaganatok 90%-át kitevő laphámrákkal foglalkozik. A mintegy 10%-ot kitevő egyéb szövettani szerkezetű daganatok kezelése jórészt azonos a lamphámrákéval.

A diagnosztika és terápia előfeltétele a betegek kielégítő általános állapota, együttműködése, de a sikeres kezeléshez ezen kívül a daganat kiterjedésének korrekt meghatározása (staging) is szükséges. A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozást végző osztály folytatja (tekintettel a daganat anatómiai elhelyezkedésére, az ellenőrzés folyamatából a nőgyógyász nem hagyható ki):

- nőgyógyászat,
- sugárterápiás,
- kemoterápiás osztály

A kezelési terv felállításánál figyelembe kell venni:

2.1.1. Előfordulás

A rosszindulatú női nemiszervi daganatok közül -hazai statisztikai adatok szerint- a méhnyakrákok előfordulása az összes nő lakosra vonatkoztatva 25-27 százezrelék, így évente mintegy 1300-1400 megbetegedéssel kell számolni.

2.1.2. Etiológia

Ma már bizonyított, hogy a méhnyakrák kialakulásában a human papilloma vírusnak oki szerepe van. A fertőzés szexuális úton terjed. A HPV több, mint 100 altípusa közül a fokozottan pathogenek (16, 18, 31, 33, 45 stb.) jelentik a legfőbb veszélyt. A vírus beépül a sejtgenomba, gátolja a szupresszor gének működését, megakadályozza az apoptozist és így segíti elő a malignus transzformációt.

1.2.1. Elősegítő tényezők: Kialakulásában szerepet játszik:

Korán kezdett nemi élet	Férfi smegma
Sok partner	Rossz szociális vizsonyok
Sok szülés, abortusz	Alul tápláltság
Gyulladás	Dohányzás
Rossz higiénés körülmények	Progeszteron, hydrochortison

2.1.3. Kiindulási hely

- Méhnyak felszíne.
- Nyakcsatorna.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.4. A primer tumor terjedési irányai

A primer tumor makroszkópos megjelenési formáit két nagy csoportba lehet osztani:

- *Exocervix*
  - felszines carcinoma,
  - exophitycus rák,
  - endophyticus (infiltratív) rák,
  - ulcerativ (kráter) típusú rák.
- *Endocervix (kulisszarák)*

A daganat terjedésére a sokirányúság jellemző. Direkt úton terjed a hüvely (kb.60%), a méhtest, a parametrium, a végbél és a hólyag felé.

2.1.5. A regionalis metasztatizálás irányai

A nyirokutakon való terjedés több irányú.

Kismedencei nyirokcsomók	**Paraaortikus nyirokcsomók**	**Távoli nyirokcsomó áttét (30-67%)**
St.I 11-16%	St.Ib 6%	
St.II 27-45%	St.IIa 13%	
	St.IIb 19%	
St.III 42-60%	St.IIIa 20%	
	St.IIIb 29%	
St.IV	St.IV 30%	

Haematológiai terjedés:
Tüdő 37%
Csont 16-28%
Hasi szórás,
Több szervre terjedés,
Egyéb szervi lokalizáció 42%

A parametriumok ill.a nyirokcsomólánc felé való terjedést elsősorban és legnagyobb mértékben a daganat invasios kiterjedése és mélysége, tehát a daganat volumene befolyásolja.

2.1.6. Szövettani típus

2.1.6.1. Praecarcinomás elváltozások

2.1.6.1.1. Cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN, dysplasia és in situ carcinoma); Bethesda-nomenclatura szerint: Squamosus intraepithelialis laesio (SIL). Szövettanilag a hám érési zavara, sejtproliferatio és sejtatypia jellemzi, a mitoticus aktivitás fokozódik, atypusos mitosisok jelennek meg.

- *Súlyossági fokozatok*

	Klasszikus grading	**Bethesda-nomenclatura**	
Enyhe dysplasia	CIN I.	SIL I.	(low grade SIL)
Közepes fokú dysplasia	CIN II.	SIL II.	(high grade SIL)
Súlyos dysplasia és carcinoma in situ	CIN III.	SIL II.	(high grade SIL)

A klasszikus osztályozás alapját az képezi, hogy az elváltozás a hám vastagságának mely részletére terjed ki.
CIN I. a hám alsó harmada érintett
CIN II. a hám fele, 2/3-a vesz részt a folyamatban
CIN III. az atypia a hám 2/3-ánál nagyobb részét érinti

Mai ismereteink szerint a CIN I. (low grade SIL) a productiv HPV infectio morfológiai kifejeződése. A CIN I. és a condyloma planum histologiai alapon nem különíthető el. A prognózis meghatározásához HPV-typizálás szükséges, mert alacsony és magas oncogen kockázatú vírus azonos cytopathias hatást kifejtve azonos morfológiai képet okoz. Prognosztikailag fontos a vírus izolálása.

Differenciál diagnosztikai szempontból a reaktiv, reparativ hámproliferatiótól való elkülönítés fontos.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.6.1.2. Cervicalis glandularis intraepithelialis neoplasia (CGIN, endocervicalis glandularis dysplasia és adenocarcinoma in situ). Az elmúlt két évtizedben a cervicalis adenocarcinomák és megelőző állapotai növekedő számban fordulnak elő. Osztályozása, fokozatainak kritériumai nem olyan jól körülírtak, mint a CIN esetében. Cytológiai kimutathatósága lényegesen rosszabb, mint a CIN-é. Gyakran multifokális, ezért már fiatal korban is mély (>25 mm) conisatio végzése javasolt.
CGIN grade I-II. mirigyhámproliferatio dysplasiával (atypusos endocervicalis hyperplasia), amely nem meríti ki az adenocarcinoma in situ fogalmát. A CGIN grade III. megfelelhet adenocarcinoma in situ-nak.
Etiológiájában szintén a HPV-nek van döntő szerepe, elsősorban a HPV 18-at, ezt követve a HPV16-ot mutatták ki. Gyakran társul SIL-lel és leggyakrabban ez vezet kimutatásához.

Adenocarcinoma in situ szövettani jellemzői
A mirigyhám cytologiai atypiát mutat, gyakran többsorossá válhat, mitoticus aktivitás fokozódik. A szabályos mirigyhámbélés és az atypusos hám közötti határ éles. A mirigyszerkezet szabálytalan.

Altípusai: endocervicalis
colon-típusú
endometrioid

Differenciál diagnózis: reactiv/reparativ glandularis atypia, Arias-Stella reakció, cervicalis microglandularis hyperplasia, irradiatios atypia.

2.1.6.2. Szűrés. A méhnyakrák és rákmegelőző állapotai az esetek 80%-ában a külső méhszájon, azaz a portio felszínén helyezkednek el és így feltáráskor láthatóak, kolposzkóppal vizsgálhatóak. A kolposzkópos vizsgálat része a natív vizsgálat, ezután következik a cytológiai mintavétel és a 3-5%-os ecetsavas ecsetelés utáni vizsgálat, majd a lugollal történő megérintés utáni vizsgálat is. A szűrés részét képezi még a bimanuális vizsgálat, valamint az emlők vizsgálata is.
2.1.6.3. A cervix malignus tumorai**.** Fő csoportok a módosított WHO-osztályozás alapján.

2.1.6.3.1. Epithelialis tumorok
- laphámrák
- adenocarcinoma
- egyéb epithelialis tumorok

2.1.6.3.2. Mesenchymalis és kevert (epithelialis és mesenchymalis) **tumorok**

2.1.6.3.3. Egyéb (előzőekbe nem sorolható) **tumorok**

2.1.6.3.4. Másodlagos tumorok

2.1.6.3.1.1. Laphámrák. A leggyakoribb nőgyógyászati tumor. Prognózist befolyásoló tényezők: tumor volumen, az invasio mértéke és a differenciáltság foka.

- *Microinvasiv carcinoma*

Invasio mélysége 3 mm-en belül van és sem nyirokér-, sem vérér-invasio nem mutatható ki. Microinvasio kimondását segíti a stromalis desmoplasticus reakció, a tumorsejtek bőséges eosinophil cytoplasmája és a stromába nyúló sejtcsoport irregularis határa.

- *Invasiv carcinoma*

A mikroszkópos megjelenés meglehetősen heterogén. Lehet elszarusodó és el nem szarusodó. Utóbbi tovább osztályozható nagy- és kissejtes formára.
A differenciáltsági fok alapján lehet:

jól differenciált:	grade I.
mérsékelten differenciált:	grade II.
rosszul differenciált:	grade III.

2.1.6.3.1.2. Adenocarcinoma. Szövettanilag heterogen megjelenésű, a sejtek típusa és a mirigyszerkezet, a növekedési mintázat többféle lehet, és gyakran keveredik egy-egy tumoron belül.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.6.3.1.2.1. Mucinosus adenocarcinoma. Leggyakoribb típus.
Variánsai (sejttípus alapján):
- *endocervicalis típus*
  Általában jól vagy közepesen differenciált. Lehet cribriform, vagy papillaris. Gyakori a stroma desmoplasticus reakciója.
- *intestinalis típus*
  Kehelysejteket, néha argentaffin és Paneth-sejteket is tartalmaz.
- *pecsétgyűrűsejtes forma*
  Ritkán tiszta, rendszerint intestinalis vagy endocervicalis típusú mucinosus adenocarcinoma részét képezi.

Grading rendszer:
- szerkezeti atypia alapján
- nuclearis grade alapján

Szerkezet alapján:

1. jól differenciált tumor:	a solid rész arány 10% alatt van
2. közepesen differenciált tumor:	solid rész 11-50%
3. rosszul differenciált tumor:	solid rész 50%-ot meghaladja

2.1.6.3.1.2.2. Endometrioid adenocarcinoma. Sejtjei a corpusból kiinduló adenocarcinomához hasonlóak. A cervix adenocarcinomáinak kb. 30%-a.

2.1.6.3.1.2.3. Világos sejtes adenocarcinoma. A cervicalis adenocarcinomák 4%-a. Vagina világos sejtes adenocarcinomájával megegyező megjelenésű tumor. Etiológiai faktorok is azonosak.

2.1.6.3.1.2.4. Minimal deviation adenocarcinoma. Különlegesen magas fokban differenciált adenocarcinoma. Eredetileg adenoma malignumnak nevezték. Ritka, a cervicalis adenocarcinomák 1-3%-a. Sejtatypia nincs vagy alig van a szerkezeti atypia és a mélyre terjedő mirigyek körüli desmoplasia mondható jellemzőnek. Mivel a mirigyek mélyre terjedése döntő a diagnózis szempontjából, felszínes biopsiából nem diagnosztizálható.

2.1.6.3.1.2.5. További ritka adenocarcinomák
- serosus adenocarcinoma
- mesonephricus carcinoma
- jól differenciált villoglandularis adenocarcinoma.

2.1.6.3.1.3. Egyéb epithelialis tumorok

2.1.6.3.1.3.1. Adenosquamosus carcinoma. A cervix-rákok 5-25%-a. A laphám-komponens is malignus megjelenésű. Fiatal és idősebb korban is előfordul. Prognózis a laphámrákéhoz hasonló.

2.1.6.3.1.3.2. Glassy cell carcinoma. Rosszul differenciált, agresszív viselkedésű, igen rossz prognózis tumor.

2.1.6.3.1.3.3. Mucoepidermoid carcinoma. Prognózisa a laphámrákéhoz hasonló.

2.1.6.3.1.3.4. Adenoid cysticus carcinoma. Ritka. Az összes adenocarcinomák 1%-át sem teszi ki. Rossz prognózisú.

2.1.6.3.1.3.5. Adenoid basalsejtes carcinoma. A bőr hasonló tumorára emlékeztet. Ritka. Kevésbé agresszív, mint az adenoid cysticus carcinoma.

2.1.6.3.1.3.6. Neuroendocrin carcinoma. Két alcsoport különíthető el:

- *carcinoid-szerű tumor*
  Jól differenciált trabecularis-glandularis az intestinalis carcinoidhoz hasonló tumor, amely relatíve jó prognózisú.

  Immunhistochemiailag különböző hormonok vagy polypeptidek mutathatók ki a sejtekben.

- *kissejtes carcinoma*
  A tüdő kissejtes carcinomájával analóg. A cervicalis tumorok 2-5%-a. Nagyon agresszív, rossz prognózisú tumor.

2.1.6.3.2. Mesenchymalis és kevert epithelialis-mesenchymalis tumorok. A primaer cervicalis sarcomák és kevert tumorok rendkívül ritkák. A leggyakoribb a leiomyosarcoma (mindössze 20 esetet közöltek).

2.1.6.3.3. Egyéb ritka tumorok. Melanoma malignum, choriocarcinoma, teratoma, yolk sac tumor, lymphoma, leukaemias infiltratio.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.7. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők

2.1.7.1. A daganat makroszkópos kiterjedése, volumene a helyi és távoli metastasisok léte és mérete, kiindulási hely. (FIGO és TNM beosztás együtt).

TNM	FIGO	
T primer tumor		
Tis	**0**	Carcinoma in situ A daganat a méhnyak hámjában van, nem töri át a basalis membránt.
T1	**I**	A rák szigorúan a méhnyakra korlátozódik, a corpusra való terjedés nem befolyásolja a stádiumba való sorolást.
T1a1	**Ia1**	3 mm mélységet és 7 mm legnagyobb horizontális kiterjedést meg nem haladó daganat.
T1a2	**Ia2**	Az invázió mélysége < 5 mm, a daganat horizontális kiterjedése < 7 mm.
T1b	**Ib**	Kizárólag a méhnyakra terjedő daganat, amely > Ia2 stádiumnál. Megjegyzés: az érrések (nyirok és/vagy vénák ill.artériák) beszűrtsége nem befolyásolja az osztályozást és a prognózist is.
T1b1	**Ib1**	A méhnyakra korlátozódó daganat legnagyobb átmérője a 4 cm-t nem haladja meg.
T1b2	**Ib2**	A méhnyakra korlátozódó daganat legnagyobb átmérője a 4 cm-t meghaladja.
T2	**II**	A rák a méhnyakon túlra is terjed, de nem éri el a medencefalat, vagy a hüvely alsó harmadát.
T2a	**IIa**	Nincs parametrium beszűrtség, de a daganat a hüvely felső harmadára terjed.
T2b	**IIb**	A daganat beszűri a parametriumot, esetleg a hüvely felső harmadát is.
T3	**III**	A daganat ráterjed a hüvely alsó harmadára, és/vagy a parametrium a medencefalig besz űrt. Ide sorolandó a más okkal nem magyarázható hydronephrosis/hydrourether és néma vese is.
T3a	**IIIa**	A daganat a hüvely alsó harmadára terjed, de a folyamat még nem terjedt a medencefalra.
T3b	**IIIb**	A daganat eléri a medencefalat és/vagy a hüvely alsó harmadára is ráterjed. Ezt jelenti a hydronephrosis /hydrourether vagy néma vese is.
T4	**IV**	A daganat ráterjed a hólyag ill. a végbél nyálkahártyájára
T4a	**IVa**	A daganat a környező szervekre (hólyag, végbél nyálkahártya) terjed, a hólyag bullosus oedemája nem elegendő a IV. stádiumba történő besoroláshoz.
T4b	**IVb**	A folyamat távoli szervi metastásist ad.
T4-M1		A TNM és FIGO klasszifikáció a méhnyakrák esetében nem veszi figyelembe a nyirokcsomók állapotát.

2.1.7.2. Szövettani malignitási fok (lásd 1.6.)

2.1.7.3. Sejtszintű prognosztikai faktorok: DNS ploiditás, S fázis arány stb.

2.1.7.4. Génszintű prognosztikai faktorok: Onkogének, protoonkogének stb. (kutatási stádium).

II. Diagnosztikai teendők

2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során

2.1.1. Anamnézis. A szokásos adatokon kívül rögzítendők:

- Dohányzás
- Alkoholfogyasztás
- Szexuális élet (partnerek száma, első coitus ideje)
- Szociális helyzet
- Terhességek száma (élveszülések, abortuszok)
- Anticoncipiens szedés
- IUD viselése
- Van-e, és mióta van folyása?
- HPV fertőzöttségre utaló adatok
- Immunszupresszióval járó állapotok
- Cervix citologiai vizsgálatok (járt, nem járt, eredmények)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.2. Fizikális vizsgálat
- Kolposzkópos vizsgálat - fotodokumentáció
- Cytológiai vizsgálat (Bethesda szerinti értékelés)
- Bimanuális vizsgálat
- Rectovaginális vizsgálat
- Vizsgálat narcosisban (pontosabb stádium meghatározása érdekében)
- A parametrium aspiratiós cytológiai vizsgálata

2.1.3. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok
Alap vizsgálat a hasi- kismedencei UH és intravaginális UH (IV-UH) vizsgálat (lehetőleg color Dopplerrel). A transabdominális UH a bélgázok zavaró fedettsége valamint az alkati sajátságok, pl obesitas miatt jóval kevéssé alkalmas módszer kismedencei szervek megítélésére. Az IV-UH közeli lágyrész felbontása kiváló, de csak körülírt régiót képes átlátni.
Az MR vizsgálatnak prioritása van a CT-vel szemben, mivel a zonális szöveti karakterizálást jól megjeleníti. Az IB, IIA stádiumok esetén, a korai parametriális invázió, a vagina felsőharmad érintettség vagy a belső stromalis infiltráció mértéke MR-rel meghatározható, ezek CT-vel, IV-UH-val nem látszanak, vagyis a radikális műtét előtti kivizsgálás szerves része a kismedencei MR vizsgálat. A CT vizsgálat előrehaladott tumorstádiumban (III/B, IV/A-B) informatív és az MR-nél könnyebben alkalmazható.
A nyirokcsomók morfológiai állapotának feltérképezésére a CT/MR egyaránt közepesen sensitiv, az MR vizsgálat sensitivitása magasabb lehet, ha alkalmazzuk a nyirokutak lefutására döntött síkokat (obturátor-iliacalis-paraaorticus sikokban).
A staging vizsgálatot CT-vel (előrehaladott tu-nál) MR-rel (korai esetekben) együtt végezzük a vesék és uréterek, hugyhólyag áttekintésével, kiegészitve MR/CT urografiaval. Cervix carcinománál i.v. urográfiára általában nincs szükség.
Terápia után base-line vizsgálat (etalon felvételek) készitése fontos, kb. 3 hónappal a műtét/sugárkezelés után, de neoadjuváns chemotherápia esetén hamarabb. Az MR érzékenyebb a fibrósis és recidiva elkülönitésében, mint a CT.
Fontos, hogy a követések lehetőleg ugyanazzal a képalkotóval, összehasonlítható módon, azonos protokollok alapján történjenek.
A mellkas vizsgálata történhet röntgen felvétellel, de előrehaladott tumor stádiumnál, ha a tüdő metasztázis valószínűsége nagyobb, CT javasolt. A mellkas felvételnek főleg a CT-vel már kimutatott tüdő elváltozás követésénél van jelentősége.
A kismedencei teriméből, metasztázisra szuszpect nyirokcsomóból UH vagy CT vezérelten lehet mintát venni.
Csont metasztázis klinikai gyanújakor, csontfájdalmak, mozgászavar esetén, csontscintigráphia, és a talált elváltozással korreláló röntgen felvétel jelenti a rutinként alkalmazott vizsgálatot, de MR a legszenzitívebb vizsgálati módszer. Elsősorban az exenteratios műtétek előtti kivizsgálására és a távoli áttétek, recidivák felderítésére alkalmas a PET CT.

2.1.4. Kiegészítő vizsgálarok**:** Cystoscopia, rectoscopia, arteriographia, lymphangiographia, izotópos renographia.

2.1.5. Patológiai vizsgálatok
2.1.5.1. Műtét vagy sugárkezelés előtt. A daganatot minden esetben szövettanilag igazolni kell.
2.1.5.2. A hasűri mosó folyadék cytológiai vizsgálata.
2.1.5.3. Műtét alatti szövettani vizsgálat. Nyirokcsomók fagyasztásos szövettani vizsgálata, hólyagalapi terület fagyasztásos szövettani vizsgálata (a daganat áttörésének gyanúja esetén).
2.1.5.4. Műtét utáni szövettani vizsgálat: az eltávolított anyag szövettani vizsgálata. A WHO előírásai szerint történjen. Rendkivül fontos a szövettani típus, a szövettani grade, a műtéti szél ismerete (hüvelyfal, parametriumszél, hólyagszél, hátsó áthajlási redő széle, a sacrouterin szalagok metszés vonala), a daganat mélységi terjedése, a nyirokér-érintettség, az érbeszűrtség, az érintett nyirokcsomók száma, és mérete helymegjelöléssel, és a nyirokcsomó tokok állapota.
2.1.5.5. Kvantitativ pathológiai vizsgálat

2.1.6. Laboratoriumi vizsgálatok
2.1.6.1. Rutin laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, süllyedés, vércsoport, Rh, KN, se kreatin, vércukor, se-bi, GGT, vizelet)
2.1.6.2. Tumormarker- vizsgálatok
- CEA
- SCC (squamosus cell carcinoma antigen)

2.1.6.3. Killersejt, T-lymphocyta vizsg. (kutatási téma)
2.1.6.4. HPV tipizálás

2.2. Diagnosztikai algoritmus a kezelés (műtét, sugár) utáni időszakban.
2.2.1. Fizikális vizsgálat. Az onkoterápiát követően az első évben kéthavonta, a második évben 3 havonta, a 3-5 évben félévente.
Az ellenőrzés során rögzítendő adatok:
- tünetek (a széklet-, és vizelet változása, vérzés, fogyás, fájdalom stb.)
- általános állapot (WHO értékelés szerint)
- hasi állapot

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- kismedence, parametriumok állapota
- tapintható nyirokcsomók
- végtagduzzanat van-e

2.2.2. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok: az első évben félévente, ha a tünetek szükségessé teszik, daganat kiújulás klinikai gyanúja esetén UH, CT vizsgálatok
2.2.3. Aspirációs cytologiai vizsgálat**:** regionális áttét vagy localis recidíva gyanúja esetén.
2.2.4. Hüvelycytológiai vizsgálat**:** félévenként javasolt (megjegyzés: sugárkezelés zavarhatja az értékelést, ezért a cytológus figyelmét az előzetes sugárkezelésre fel kell hívni!)
2.2.5. Szövettani vizsgálat**:** klinikailag nem egyértelmű localis recidíva, residuális tumor gyanúja, ill. klinikailag egyértelmű localis recidíva esetén az újabb onkoterápia elkezdése előtt.
2.2.6. Tumormarker vizsgálat**:** SCC, CEA.

2.2.7. Évenként mellkas rtg.
2.2.8. Csontscintigráphia: csontfájdalmak esetében.
2.2.9. Monoclonális jelölt antitesttel végzett immunscintigráphia (áttét keresés).

III. A méhnyakrák gyógykezelése

3. A kezelés általános elvei
A méhnyakrákok kezelését a folyamat kiterjedése szabja meg. Korai stádiumokban (II/b alatt) egyre többen -amennyiben a beteg általános állapota ezt lehetővé teszi, a kizárólagos, műtéti kezelést javasolják, bár a preoperatív sugárkezeléssel kombinált sebészi beavatkozást változatlanul végzik. Randomizált vizsgálatok hiányában jelenleg nincs magasabb (I-II.) szintű tudományos evidencia, ami alapján a preoperatív brachyterápia + radikális műtét versus egyedüli radikális műtét alkalmazásának előnyei illetve esetleges hátrányai egyértelműen megítélhetőek lennének.
Az 5-éves túlélési statisztikák szerint I/b stádiumban kizárólagos, radikális műtéttel kb. 91%-os, a kombinált üregi- és külső-sugárkezeléssel kb. 80-92%-os túlélés érhető el. Az üregi sugárkezelést követő egyszerű méheltávolítás, majd műtét utáni sugárkezelés eredményessége nagymértékben függ a daganat kiterjedésétől. Ma már nem ajánlható eljárás! A műtéti stádium meghatározás jelentőségét igazolja, hogy gyakori az „alulstádiumozás". A fentiek miatt terjed a stádium laparotomia, ill. megfelelő eszközök birtokában a laparoszkópos stádium meghatározás után végzett kezelés. A kizárólagos műtét mellett szól a pontos sebészi stádium- ill. kórjóslati tényezők meghatározásának lehetősége. A műtét utáni sugárkezelés vagy szimultán radiokemoterápia a végleges hisztológiai lelet alapján meghatározott kockázati csoportok alapján végzendő.
Definitív célú sugárkezelés esetén I/a-I/b1-II/a (≤ 4 cm) stádiumig az egyedüli, kombinált sugárkezelés, I/b2, II/a (> 4 cm), II/b, III/a-b és IV/a stádiumokban a cisplatin alapú szimultán radiokemoterápia standard kezelés.
Az alábbiakban a méhnyak rosszindulatú daganatainak döntő többségét kitevő méhnyakrákok kezelését összesítettük. Tekintettel arra, hogy a nőgyógyászok a FIGO beosztást használják, az egyéb daganatos lokalizációknál alkalmazott TNM besorolástól eltérően, az ajánlásban mindkét beosztást feltüntettük.

3.1. Sebészi beavatkozások ajánlott tipusai:
A sebészeti beavatkozásokat -különösen a radikális műtéteket- olyan osztályokon kell elvégezni, ahol az orvosok felkészültek a radikális műtétek elvégzésére, ahol ehhez megfelelő diagnosztikai lehetőségek vannak, és valamennyi technikai berendezés, eszköz rendelkezésre áll, az operáló osztály felkészült a szövődmények megelőzésére, felderítésére és elhárítására. Szükséges az intenzív terápiás háttér és a megfelelő ápolási gyakorlat. Előnyös a beteg számára, ha a sebészi beavatkozás olyan helyen történik, ahol a sugárkezelés könnyen elérhető.

3.1.1. A primer tumorok műtéti típusai
3.1.1.1. Conisatio (hidegkés, loop, ill. lézer)
3.1.1.2. Hysterectomia (egyszerű)
3.1.1.3. Trachellectomia (a parametriumok, hüvelymandzsetta és a nyirokcsomók eltávolításával)
3.1.1.4. Radikális hysterectomia (Wertheim-, Piver 3)
3.1.1.5. Parametrectomia (hysterectomia után a parametriumok, hüvelymandzsetta és a nyirokcsomók eltávolításával)
3.1.1.6. Vaginectomia radikális méheltávolítással
3.1.1.5. Exenteráció (mellső, hátsó, totális).

3.1.2. Nyirokrégió-műtétek, kismedencei lymphadenectomia, és paraaortális lymphadenectomia

3.2. Sugárkezelés

Sugárterápiás ajánlási kategóriák:
1: teljes konszenzus, 1. szintű evidencia
2A: teljes konszenzus, 2-3. szintű evidencia

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2B: általában egybehangzó vélemény, 2-3. szintű evidencia
3: különböző vélemények, 2-4. szintű, egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények, vagy nincs, ill. kevés tapasztalati evidencia.

Megj.: Minden sugárterápiás ajánlás kategóriája 2A. Az ettől eltérő ajánlási kategóriákat külön jelöltük.

A végleges szövettani lelet alapján meghatározott rizikócsoportok szerint:

3.2.1. Preoperativ sugárkezelés:
Ia2, Ib, IIa, korai (operábilis) IIb stádiumban 2 x 7-8 Gy vagy 3 x 6 Gy intracavitalis HDR-AL kezelés, az A pontra számítva.
Ajánlási kategória: 3

3.2.2. Postoperativ sugárkezelés
3.2.2.1. Alacsony rizikójú betegcsoport:
- Amennyiben a műtéti preparátumban maradék tumor már nem volt (pCR, pN0)
- R0 rezekció és pN0 és nyirokérbetörés nincs és stromainvázió < 10 mm és ép sebészi szél > 3 mm

Postoperativ sugárkezelés nem szükséges.
3.2.2.2. Közepes rizikójú betegcsoport:
- R0 rezekció és pN0 és parametrán terjedés nincs, de
- grade III tumor és/vagy
- nyirokérbetörés és/vagy
- idegekmenti terjedés
- stromainvázió ≥ 10 mm és/vagy
- közeli (≤ 3 mm) sebészi szél

Kombinált üregi és külső sugárkezelés: intravaginalis HDR-AL kezelés 2 x 7 Gy dózisban, 0,5 cm mélységre dozírozva + 45-50,4 Gy percutan sugárkezelés, 4 mezős boksz technikával.
3.2.2.3. Magas rizikójú betegcsoport:
- R1-R2 rezekció és/vagy
- pozitív nyirokcsomó (pN1) és/vagy
- szövettanilag igazolt parametrán terjedés

Szimultán radiokemoterápia (a beteg általános állapotától függően): intravaginalis HDR-AL kezelés 2 x 7 Gy dózisban + 45-50,4 Gy percutan sugárkezelés, 4 mezős boksz technikával, 1,8 Gy napi frakciókkal + heti 40 mg/m^2 Cisplatin kemoterápia (4-5 ciklus).
Ajánlási kategória: 1
Igazolt paraaorticus nyirokcsomó metasztázis esetén a PAO régió is a céltérfogat része.

3.2.3. Definitiv sugárkezelés
Ia1, Ia2, Ib1 stádium esetén egyedüli, kombinált, akcelerált sugárkezelés:
Intracavitalis HDR-AL kezelés 5-6 x 7 Gy dózisban + 45-50,4 Gy percutan sugárkezelés, 4 mezős boksz technikával, 30 Gy után középtakarással. Heti 1 x intracavitalis, 4 x percutan sugárkezelés.
Ib2 stádiumtól szimultán radiokemoterápia: 45-50,4 Gy percutan sugárkezelés, 4 mezős boksz technikával, 1,8 Gy napi frakciókkal + heti 40 mg/m^2 Cisplatin kemoterápia (4-5 ciklus). Kezelés végén 4 x 7 Gy intracavitalis HDR-AL boost.
Ajánlási kategória: 1
Igazolt paraaorticus nyirokcsomó metasztázis esetén a PAO régió is a céltérfogat része 45 Gy összdózisig. IIb stádiumtól az érintett parametrium percutan boost sugárkezelése mérlegelendő.
3.2.3.1. Intracavitalis HDR-AL-sugárkezelés az A pontra számított 7 Gy frakciónként, a frakciók száma 5-6., ezzel egyidőben történik percutan sugárkezelés ultrafeszültségű sugárforrással, tervezés alapján két opponáló, kismedencei mezőből vagy boxtechnikával. Két kezelés összegzett dózisa A pontra 60-65 Gy, B pontra 50-55 Gy.
3.2.3.2. Akcelerált sugárkezelés, melynek során az intracavitalis és percutan irradiatio egyidőben történik, dózis mint 3.2.3.1. Heti 1x intracavitalis, 4x percutan irradiatio. Mindkét kezelési formánál a hólyag és a rectum felesleges dózisterhelésének elkerülésére 30 Gy után középtakarás vagy sugárforrásonként külön méretezett ék alkalmazása szükséges.

3.2.4. Palliativ sugárkezelés
Individuális kezelés és dozírozás. A dózis a beteg általános állapotától és a tumorterjedésétől függően 30-50 Gy két opponáló kismedencei mezőből. Esetleg boost intracavitalis HDR-AL-kezelést végeznek.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3. Kemoterápia

3.3.1. Célja
3.3.1.1. Neoadjuváns kemoterápia - műtét előtt
3.3.1.2. Szimultán radiokemoterápia postoperativ vagy definitív céllal.
3.3.1.3. Palliativ kemoterápia távoli áttét, recidíva esetében.(lásd 1. és 5. fejezet).

3.3.2. Ajánlott gyógyszer-kombinációk
3.3.2.1. VPB

Vincristin	iv.	1. nap	1 mg/m^2
Cisplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Bleomycin	Im.	2. nap	15 mg

A kezelés 4 hetente ismételendő

3.3.2.2. FAP

Fluorouracil	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Adriamycin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Cisplatin	iv.	1. nap	70 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő

3.3.2.3. MAP

Methotrexat	iv.	1. nap	40 mg/m^2
Adriamycin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Cisplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő

3.3.2.4. FCV

Fluorouracil	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Cyclophosphamid	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Vincristin	iv.	1. nap	1 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő

3.3.2.5. CDDP-BLM

Cisplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Bleomycin	Im.	1. nap	15 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő

3.3.2.6. CDDP-Monoplatina kezelés

Cisplatin	iv.	1. nap	100 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételendő.

3.3.2.7. CDDP-Monoplatina kezelés szimultán radioterápia mellett (radiokemoterápia)

Cisplatin	iv.	1. nap	40 mg/m^2

A kezelés hetente ismétlendő 5 ciklusig.
Ajánlási kategória: 1

3.3.2.8. CDDP-Fluorouracil kezelés szimultán radioterápia mellett (radiokemoterápia)

Cisplatin	iv.	1. nap	70 mg/m^2
Fluorouracil	iv.	1-4. nap	1000 mg/m^2/nap

2 alkalommal, a sugárkezelés 1. és 5. hetében

Ajánlási kategória: 1

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.2.9. Neoadjuváns VPB

Vincristin	iv.	1. nap	1 mg/m^2
Cisplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Bleomycin	iv.(6óra)	1.2.3. nap	25 mg/m^2

10 naponta, 3 alkalommal ismételve, m űtét előtt. A nagydózisú Bleomycin miatt légzésfunkciós vizsgálat is javasolt, kezelés előtt és után!

A palliatív kezelések 2 ciklus után értékelve, ha stable disease, vagy regressio figyelhető meg és a laboratóriumi paraméterek megfelelőek a kezelés 6-8 x megismételhető.

4. Primer kezelés

Primer kezelés a szövettani és az anatómiai kiterjedés szerint:

TNM FIGO

Tis 0
- conisatio (hidegkés,loop,lézer)
- hysterectomia

a) társindikáció esetén (myoma, vérzészavar, petefészekdaganat stb.)
b) ha a conisatio nem az épben történt, ill az invasio lehetősége felmerül
c) ha a betegkövetés nem biztosítható
d) a beteg kívánságára (családi előfordulás, carcinophobia, stb.)

T1a1 Ia1
- conisatio: csak fiatal, még szülni kívánó nőknél, ha az ellenőrzés biztosított,
  - hysterectomia abdominalis, esetleg vaginális, ha a conisatio biztosan az épben történt és prognózist rontó tényező, úgy mint érbetörés , Grade 3., és confluens forma nincs. Ajánlási kategória: 3. Az ovariumok a kortól és az anatómiai viszonyoktól függően megtarthatók.
  - Szelektív posztoperatív sugárkezelés (3.2.2. pont szerint)

T1a2 Ia2
- Hysterectomia (ha a conisatio biztosan az épben történt és prognózist rontó tényező nincs). Az ová-riumok a kortól és az anatómiai viszonyoktól függően megtarthatók.
- Radikális trachellectomia, amennyiben a conisatio szélei tumormentesek és a fertilitás megtartása kí-vánatos.
- Radikális hysterectomia+kismedencei lymphadenectomia

(ha a conisatio nem az épben történt, ill. ha prognózist súlyosbító tényező van. A petefészkek az elő-zőkben leírtaknak megfelelően megtarthatók.
- Preoperatív brachyterápia + műtét.
- Egyszerű méheltávolítás előzetes sugárkezelés nélkül. Téves vagy más diagnózis miatt végzett műtét esetén ha a műtéti preparatumban Ia2 stádiumnál rosszabb prognózisú a folyamat (Grade 3, ér- és nyirokér betörés, confluens formák), vagy a tumor kiterjedése az 5x7 mm-t meghaladja, utólagos parametrectomia végzése javasolt a hüvely felső részeinek és a kismedencei nyirokcsomólánc eltávolításával.
- Szelektív posztoperatív sugárkezelés/radiokemoterápia végleges szövettani lelet alapján (3.2.2. pont szerint) - Műtéti ellenjavallat esetén definitív kombinált sugárkezelés végzendő. Az ajánlások korszerű sugárforrások (HDR-After Loading, telekobalt, lineáris gyorsító) és szimulátor, valamint CT alkalmazását javasolják. Ajánlási kategória: 2a.

T1b Ib
- Kezelési alternatívák

T2a IIa
- Radikális hysterectomia, kismedencei nyirokcsomó blockdissectioval.
- Preoperatív brachyterápia + radikális hysterectomia, kismedencei nyirokcsomó blockdissectioval.

Posztoperatív sugárkezelés/radiokemoterápia végleges szövettani lelet alapján (3.2.2. pont szerint).

Műtéti kontraindikáció esetén
- beteg kora (65 év feletti kor nem abszolut kontraindikáció)
- súlyos szívbetegség
- rossz vesefunkció
- elhízás (a lymphadenectomia kevésbbé effektiv, a sebészi morbiditás magasabb)

Ib1 és IIa (≤ 4 cm) stádiumban definitív sugárkezelés, Ib2-IIa (> 4 cm) stádiumban szimultán radio-kemoterápia az ajánlott megoldás.

Ib2 és IIa stádiumú „bulky" (> 4cm) tumoroknál radiokemoterápia utáni reziduális tumor esetén adjuváns hysterectomia mérlegelése (ajánlási kategória: 3).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Speciális kategória:
- Terhesség esetén: preferált a sebészi terápia
- Csonkcarcinoma terápiája stádiumtól függően azonos a méhnyakrákéval.
- Amennyiben az Ib-IIa stádium egyszerű hysterectomia után került felismerésre:
parametrectomia, partialis vaginectomia és a kismedencei nyirokcsomólánc eltávolítása javasolt. A széli részek megközelítettsége, involválciója, és/vagy nyirokcsomó áttét esetén postoperatív sugárkezeléssel vagy radiokemoterápiával kiegészítve.

T2b	**IIb**	- Definitiv szimultán radio-kemoterápia. - Radikális hysterectomia, kismedencei blockdissectio + posztoperatív radiokemoterápia. - Preoperatív sugárkezelést követően radikális hysterectomia, kismedencei blockdissectioval + posztoperatív radiokemoterápia. - Neoadjuváns kemoterápia, majd regressio esetén műtét, ellenkező esetben radiokemoterápia. - Ib bulky (több mint 40 cm3 tumor), IIa és IIb daganatoknál, vagy bizonyítottan daganatos nyirokcsomó esetén paraaortális blockdissectio végzése, vagy az adjuváns radiokemoterápia kapcsán a besugárzott zóna kiterjesztése javasolt a paraaortikus területre is.
T3a	**IIIa**	Definitiv szimultán radio-kemoterápia. Dózisa, mint Ib stádiumnál, azzal a különbséggel, hogy az üregi sugárkezelésnél a tumor vaginális része is besugárzásra kerül. - Válogatott esetekben szóba jöhet a radikális hysterectomia kismedencei lymphadenectomiával és vaginectomiával. Szükség esetén kiegészítve paraaortalis blockissectioval. Posztoperatív radiokemoterápia.
T3b	**IIIb**	- Definitiv szimultán radio-kemoterápia.
T4a	**IVa-**	- Definitiv szimultán radio-kemoterápia.
T4b	**IVb**	- Palliatív sugárkezelés vagy radiokemoterápia. - Tumoros vesico-vaginális fistula esetén vizelet deviatio végezhető, centrális tumornál exenteratio, rectovaginális fistula esetén anus praeter-naturalis végzése megfontolandó. Ajánlási kategória sebészeti vonatkozásban 2a.

5. Kiújult méhnyakrák kezelése

5.1. Helyi recidiva

A kezelés általános elve: előzetes műtét után radiokemoterápia, előzetes sugárkezelés után műtét.

5.1.1. Műtéti kezelés. A daganat teljes eltávolítását jelenti.
- a daganat izolált kiírtása,
- méheltávolítás,
- exenteratio.

Feltétel: a daganat a kismedence közepén helyezkedjék el, hasi-, vagy távoli áttétek ne legyenek (ha eléri a medencefalat, vagy távoli áttét is igazolt, a műtétnek nincs értelme). A kismedencei nyirokcsomók képalkotó eljárással, vagy esetenként UH-vezérelt vékonytű biopszia segítségével igazolt tumoros érintettsége nem ellenjavallja a műtétet (az aorta melletti nyirokcsomókban jelentkező kiújulásnál azonban a műtét már értelmetlen). A műtét sugárkezeléssel és kemoterápiával kiegészithető. Ezen kezelések formája és dózisa egyedi.
Ajánlási kategória: 2a.

- LEER műtét (laterally extended endopelvic resection)
  Az iliaca externa alatti terület egy blokkban történő kimetszése. Fontos a plexus lumbasacralis épen hagyása.
  Ajánlási kategória: 3.

5.1.2. Sugárkezelés. A sugárkezelés lehetőségét megszabja az előzményben szereplő sugárkezelés dózisa és ideje is.
- Előzetes sugárkezelés nélküli esetben teljes dózisú szimultán radiokemoterápia
- Előzetes sugárkezelés után:
  - Vérzéscsillapító céllal intracavitalis sugárkezelés megkisérelhető, dózisa egyedi
  - Az előrement sugárkezelés adatainak birtokában az érintett terület kismezős percutan reirradiációja +/- szimultán kemoterápiamegkisérelhető.
  - inoperábilis kismedencei daganat elsősorban medencefali recidíva ún. interstitialis sugárkezelése megkísérelhető intraoperatíve beültetett katheteren keresztül (CORT műtét - kombinált operatív és radiológiai kezelés), esetleg kemoterápiával is kombinálva. (CORCT kezelés - kombinált operatív radiológiai és kemoterápiás kezelés).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5.1.3. Kemoterápia
5.1.3.1. A kemoterápia egyedi elbírálást igényel. A recidíva műtéte után a megfelelő dózisú kemoterápia túlságosan nagy megterhelést jelentene, ezért ritka kivételtől eltekintve, nem végzendő.
5.1.3.2. A méhnyak-daganatos betegekben alkalmazott speciális intraarteriális regionális kemoterápia ill. chemoembolizáció.

5.2. Távoli áttétek és recidívák
Távoli recidívák felléptekor megfelelő laboratóriumi értékek mellett kiegészítő kemoterápia ajánlott. Kivételesen sugárterápiás vagy műtéti megoldás is szóba jön.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei
Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

Nőgyógyászati, sebészeti irodalom:

Általános ajánlások:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. Int J Gynaecol Obstet 2002;78:79-91.
2. Averette HE, Lichtinger M, Sevin BU, et al. Pelvic exenteration: A 15-year experience in general metropolitan hospital. Am J Obstet Gynecol 1984:150:179-184.
3. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecoiogic cancers. FIGO Committee on Gynecoiogic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000;70:209-262.
4. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, et al. Pregnancy after radical trachelectomy: A real option? Gynecol Oncol 2005;99;S152-6. Epub 2005 Sep 2.
5. Delgado G.: Lymphovascular space involvement in cervical can cer: An independent risk factor. Gynecol Oncol 68: 219. 1998.
6. Estape R.E., Angioli R., Madrigal M., et al.: Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. Gynecol. Oncol.- 68: 229-232, 1998.
7. Hockel M., Knapstein RG.: The combined operative and radiotherapeutic treatment (CORT) of recurrent tutnors infiltrating the pelvic wall: First experience with 18 patients. Gynecol Oncol 46: 20-28, 1992.
8. Inoue T.: Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types. Cancer 54: 3035-3042, 1984.
9. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplalin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma.
10. Kim PY, Monk B.J., Chabra S., et al.: Cervical cancer with paraaortic metastases: signiticance of residual paraaortic disease after sur- gical staging. Gynecol Oncol 69: 243-247, 1998.
11. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. Gynecol Oncol 2004; 93:469-473.
12. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery vs. radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 1997;350:535-540.
13. Mathevet P., Dargent D., Roy M., et al.: A randomized prospective study comparing three techniques of conisation: Cold knife, laser, and LEÉR Gynecol Oncol 54: 175-179, 1994.
14. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1137-1143.
15. N Engl J Med 1999;340:1154-1161.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cervical Cancer V.2.2006. www.nccn.org.
17. Practical Gynecologyc Oncology. Berek J.S. and Hacker N.F. Williams and Willkins. München, 1999, pp. 201-283
18. Schulz-Wendtland R., Kramer S., Sabel M.,etaL Pelvic wall recur- rence of cervix carcinomas. Combined surgical-radiochemotherapeutic pro- cedure (CORCT). Strahlenther Oncol 174: (5) 259-263, 1998.
19. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs. 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;73:177-183.
20. Surgical Gynecologyc Oncology. Ed. Burghardt E. Georg Time Verlag Stuttgart, 1993, pp. 185-333
21. Szülészeti-Nőgyógyászat Tankönyve. Szerk. Papp Z. Semmelweis kiadó Bp., 1999, pp. 700-715
22. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, et al. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. Int J Gynecol Cancer 1993;3:193-198.

Sugárterápiás evidenciák

Általános ajánlások:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cervical Cancer V.2.2006. www.nccn.org.
2. Mayer Á. A méhnyak. In: Sugárterápia (szerk.: Németh Gy.) Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001, pp. 351-360.
3. 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, pp. 1800-1915.
4. Rojas-Espaillat LA, Rose PG. Management of locally advanced cervical cancer. Curr. Opin. Oncol. 485-492, 2005.
5. Waggoner S.E. Cervical cancer. Lancet 361, 2217-2225, 2003.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Preoperatív sugárkezelés:

6. 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. 54, 780-793, 2002.
7. 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 12, 158-170, 2002.
8. Charvolin J.Y., Nos C., Rochefordiere A.L., et al. Relevance of combined radiation and surgical treatment of early invasive carcinoma of the cervix. Bull Cancer 88, 1207-1212, 2001.
9. Gerbaulet A.L., Kunkler I.H., Kerr G.R., et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix - the Villejuif experience, 1975-1984. Radiother. Oncol. 23, 66-73, 1992.
10. Mayer Á., Nemeskéri Cs., Póti Zs. IB (FIGO) stádiumú méhnyakrák kezelésében a preoperatív magas aktivitású brachyterápia hatásosságának vizsgálata (saját eredményeink alapján). Magyar Onkol. 48, 141-144, 2004.
11. Muschitz S., Petrow P., Briot E., et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. Radiother. Oncol. 73, 187-194, 2004.
12. Németh Gy. Preoperatív high-dose-rate brachyterápia eredményességének összehasonlítása I/B stádiumú méhnyakrákoknál különböző besugárzási módszereket követően a műtéti preparátum tumormentessége figyelembevételével. Magyar Onkol. 42, 169-170, 1998.
13. 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. 50, 873-881, 2001.

Definitív sugárkezelés:

14. Landoni F., Maneo A., Colombo A., et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. Lancet 350, 535-540, 1997.
15. Perez C.A., Grigsby P.W., Chao C., et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of the uterine cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41, 307-317, 1998.

Definitív szimultán radiokemoterápia:

16. Dunst J., Haensgen G. Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: Recommendations for chemotherapy. Strahlenther. Onkol. 177, 635-640, 2001.
17. Green J., Kirwan J., Tierney J., et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 Júl. 20; (3):CD002225.
18. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer. N. Engl. J. Med. 340, 1154-1161, 1999.
19. Morris M., Eifel P.J., Lu J., et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N. Engl. J. Med. 340, 1137-1143, 1999.
20. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N. Engl. J. Med. 340, 1144-1153, 1999.
21. Rojas-Espaillat L.A., Rose P.G. Management of locally advanced cervical cancer. Curr. Opin. Oncol. 17, 485-492, 2005.

Posztoperatív sugárkezelés/radiokemoterápia:

22. 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. 73, 196-201, 1999.
23. 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. 18, 1606-1613, 2000.
24. Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M.R., et al. A Phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65, 169-176, 2006.
25. 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. 73, 177-183, 1999.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Paraortikus (PAO) nyirokrégió sugárkezelése:

26. Haie C., Pejovic M.H., Gerbaulet A., et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of locally advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiother. Oncol. 11, 101-112, 1988.
27. Rotman M., Pajak T.F., Choi K., et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinoma: ten-year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 274, 387-393, 1995.

Palliatív sugárkezelés:

28. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi. LAM 13, 373-378, 2003.

Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvosképzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

Éventel megtartott továbbképző tanfolyam (címe: *A nőgyógyászati daganatok korai diagnosztikája és komplex kezelése, SOTE*) szülész-nőgyógyász szakorvos jelöltek és szakorvosok, valamint klinikai onkológusok számára.

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

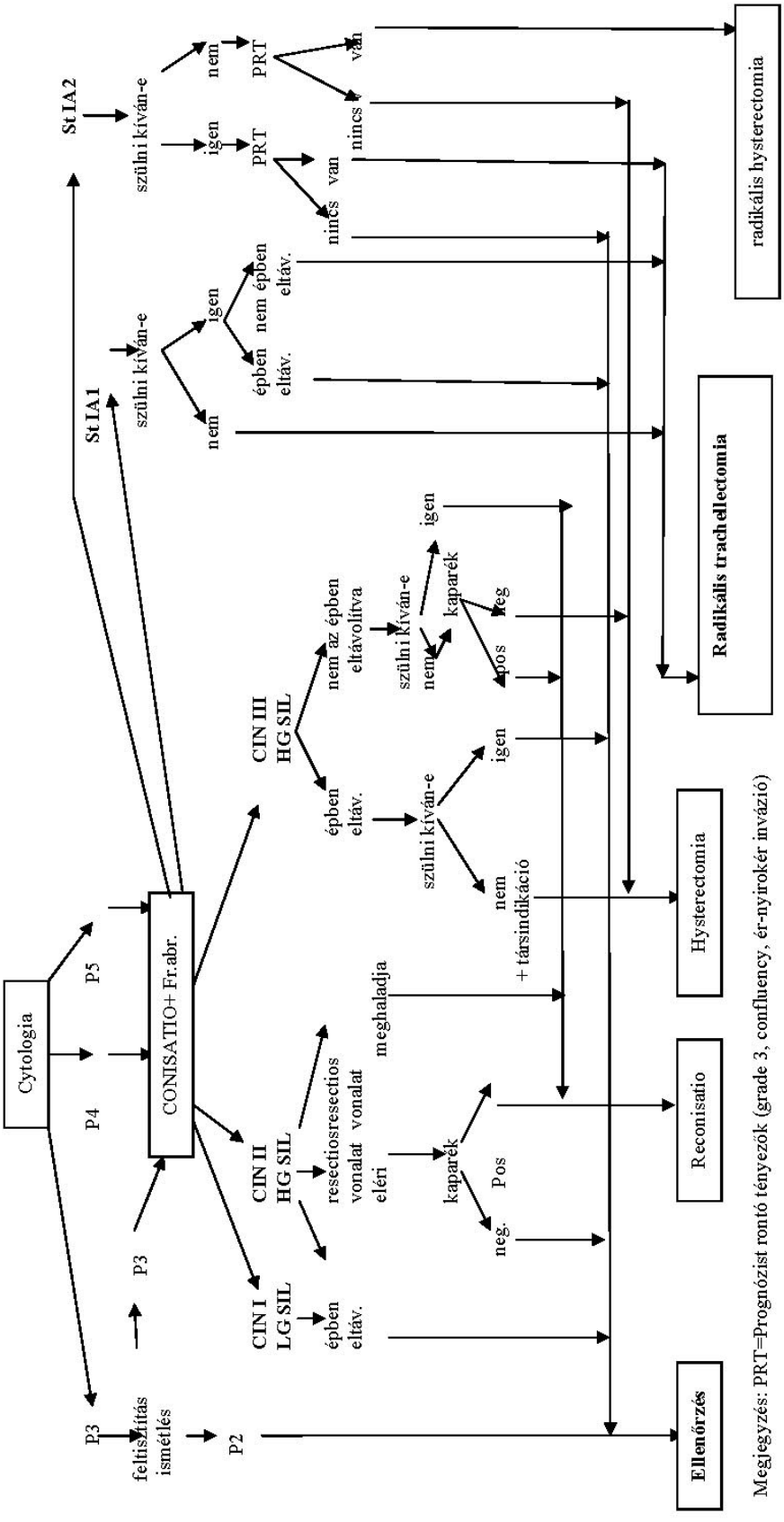
4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A méhnyak rákmegelőző állapotainak és korai invazív folyamatainak diagnosztikai és terápiás algoritmusa az OOI gyakorlatában



Megjegyzés: PRT=Prognózist rontó tényezők (grade 3, confluency, ér-nyirokér invázió)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a méhtest daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Nukleáris Medicina, Radiológiai, Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A méhnyakrák ellátási folyamatának leírása

1. Általános elvek

A protokoll elsősorban a rosszindulatú méhtest daganatok 95%-át jelentő méhtestrákkal foglalkozik. A leírt kezelési formák erre a daganatos megbetegedésre vonatkoznak. Az igen kicsiny arányban jelentkező, a méh kötőszövetéből kiinduló rosszindulatú daganatok, a szarkómák kezelését külön pontban tárgyaljuk a fejezet végén.

Magyarországon 2005-ben csaknem azonos volt a méhtest, méhnyak és petefészekrákos új betegek száma, a Nemzeti Rákregiszternek 1213 új méhtestrákot, a KSH-nak 219 méhtestrákos halálozást jelentettek. Ugyanezen időszakban az USA-ban a méhtestrák a leggyakoribb női nemiszervi rosszindulatú daganat volt.

A diagnózist a nőgyógyászati osztályon végzett ún. szakaszos méhkaparás szövettani eredménye adja. Az ezt követő kezelés a beteg általános- és belgyógyászati állapotától és a kórjóslati tényezőktől függ. Amennyiben ellenjavallat nem merül fel, a kezelésben első helyen a sebészi kezelés szerepel. A sebészi kezelést olyan orvos/orvoscsoport végezze, akik felkészültek arra, hogy a műtét során (esetlegesen) talált daganat-kiterjedés miatt (pl. a műtétnél felvágott méhben a daganatos infiltráció meghaladja az izomzat belső felét, vagy az eltávolított gyanus nyirokcsomó fagyasztott metszete metasztazist igazolt), a műtétet kiterjessze (lásd 3.1.). Ezek alapján javasolt ezen daganatos betegek műtéteit is erre fellkészült centrumban végezni. A sugárkezelés természetesen csak radioterápiás szakorvos által irányítva, kizárólag centrumban végezhető. A kemo és hormonkezelést ezek használatában jártas klinikai onkológus szakvizsgával rendelkező orvos végezze.

A kezelést követően a betegek ellenőrzését nőgyógyászati onkológiai gyakorlattal rendelkező orvos végezze.
A kezelési terv felállításához a következők szükségesek.

1.1. Kiindulási hely
A méhtestrákok kiindulási helye a méhnyálkahártya.

1.2. Szövettani típus

1.2.1. Malignus hám típusú daganatok (carcinomák)
1.2.1.1. Endometrioid carcinoma. Polypoid szövetszaporulat, amely először csak a nyálkahártyát érinti, később eltérő mélységben infiltrálja a méh izomfalát. A tumorok legnagyobb része adenocarcinoma, ezek szabálytalan mirigyeket képeznek. Differenciáltsági fokukat a mirigyes és a szolid komponensek aránya alapján lehet megállapítani, de a sejtatypia foka is mérlegelendő.
1.2.1.1.1. Adenocarcinoma laphám komponenssel. A laphám- és a mirigyes komponens differenciáltsága szerint oszthatók fel. A jól differenciált laphámot tartalmazó tumort régebben adonoacanthomának, a rosszul differenciált laphám komponenst tartalmazót adenosquamosus carcinomának nevezték. Ma azt tartják, hogy az adenoacanthoma (endometrioid carcinoma laphám metaplasiával) és az adenosquamosus carcinoma lényegében egyazon elváltozás különböző differenciáltságú formájának felel meg.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.2.1.1.2. „Glassy cell" carcinoma. Az adenosquamosus carcinoma speciális, rosszul differenciált, nagysejtes formája. A laphámráktól az különíti el, hogy nincsenek intercellularis hidak, nincs dyskeratosis, és az intracytoplasmaticus glycogen sem jellemző. Agresszív, nagyon rossz prognózisú tumor.
1.2.1.1.3. Villoglandularis carcinoma. Mirigyes és papillaris struktúrát keverten tartalmazó daganat, általában jól differenciált. Prognózisa lényegében nem tér el az endometrioid carcinomáétól. Régebben papillaris carcinomának nevezték, de tekintettel arra, hogy nem szabad összetéveszteni a serosus papillaris rákkal, célszerű a villoglandularis endometriumrák elnevezést használni.
1.2.1.1.4. Secretiós carcinoma. A daganatsejtekben a secretio jeleként vacuolisatio látható, részben subnuclearisan, részben a késői secretiós endometrialis hámsejtek morphologiáját utánzó módon. Progesteron érzékeny, jól differenciált endometrioid carcinoma variánsnak tartják. Ritka, jó prognózisú tumor.
1.2.1.1.5. Csillós sejtes carcinoma. Nagyon ritka forma, a sejtek döntő többsége csillós, nem tévesztendő össze az endometrium tumorban kialakult csillós sejtes metaplasiával. Kialakulásában oestrogen hatásnak van szerepe. Alacsony malignitású tumor.
1.2.1.1.6. Mucinosus carcinoma. Ritka daganat, kritériuma, hogy a tumorsejtek legalább 50%-a termeljen nyákot. Ennek alapján különíthető el az egyéb, mucinosus metaplasiás gócokat tartalmazó rákoktól. A cervix mucinosus carcinomájától sem morphologiailag, sem hisztokémiailag nem különbözik, a fractionalt curettage ad egyedül támpontot a kiindulási hely megállapításához.
1.2.1.1.7. Serosus papillaris carcinoma. Szövetileg az ovarium serosus papillaris rákjához hasonló. Komplex papillaris struktúra jellemzi, a sejtatypia kifejezett, általában mélyen infiltrálja a myometriumot. Rossz prognózisú.
1.2.1.1.8. Világos sejtes carcinoma. A cervixben, a hüvelyben és ovariumban is előforduló tumortípus, éles határú, nagy sejtekből áll, a kioldott glycogen miatt világos a sejtek cytoplasmája. Papillaris struktúra gyakori, a sejtek jellegzetes alakúak. Müller-cső eredetűnek tartják. Alacsony fokban differenciált, rossz prognózisú tumor. Secretiós carcinomától kell elkülöníteni, amely általában jól differenciált.
1.2.1.1.9. Kissejtes carcinoma. Polypoid, elmosódott határú, invazív növekedésű daganat. Neuroendocrin differenciálódás jellemzi. Adenocarcinoma, vagy kevert Müller-cső eredetű tumor részeként is előfordul. Agresszív, rossz prognózisú tumor.
1.2.1.1.10. Óriássejtes carcinoma. A rosszul differenciált endometrium carcinoma variánsa. Sejtdisszociáció és nagy számú többmagvú sejt jellemzi.
1.2.1.1.11. **Endomerioid carcinoma trophoblast irányú differenciálódással.** Az előbbitől kell elkülöníteni. Jellemzők a syncytiotrophoblast sejtekhez hasonló sejtek, amelyek HCG pozitívak.
1.2.1.1.12. Oxyphil sejtes carcinoma. A közelmúltban leírt daganat. Nagy eosinophil sejtek jellemzik, néha kizárólag ilyenek alkotják.
1.2.1.1.13. Differenciálatlan carcinoma. Igen rosszindulatú daganatforma. Bár egyértelmű a hám jelleg, sem mirigy-, sem laphám irányú differenciálódás nem ismerhető fel.

1.3. Várható biológiai viselkedés

1.3.1. A daganat makroszkópos kiterjedése, a helyi és távoli áttétek léte és mérete
A daganat kiterjedtségét a klinikai stádium beosztás írja le. Mint valamennyi nőgyógyászati daganatnál, a méhtestráknál is az ún. **TNM és a FIGO csoportbeosztás** ismeretes. Bár a két beosztás gyakorlatilag megegyezik egymással, a nőgyógyászati onkológiai gyakorlatban a FIGO beosztás az elterjedtebb. A TNM beosztásnál az utolsó 1990-es, a FIGO besorolásnál az 1988-as revíziót összesítettük. Az utóbbi sebészi-patológiai stádium beosztás, tehát ki kell hangsúlyozni, hogy kizárólagos sugárkezelés esetén a korábbi, 1971-es FIGO beosztás alkalmazható csupán.

TNM	FIGO	
T-primer tumor		
Tx		Elsődleges daganat nem igazolható
T0		Nincs gyanú elsődleges daganatra
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	A daganat a méhre korlátozódik
T1a	Ia	A daganat csak a méhbelhártyán
T1b	Ib	Invázió <1/2 myometrium
T1c	Ic	Invázió >1/2 myometrium
T2	II	A folyamat eléri a méhnyakat
T2a	IIa	Csak a méhnyak mirigyeit érinti a daganat
T2b	IIb	A méhnyak stroma is beszűrt
T3	III	Helyi és/vagy környéki daganatos terjedés
T3a	IIIa	A daganat a függelékekre terjed és/vagy pozitív citológiai eredményű hasi mosófolyadék
T3b	IIIb	Hüvelyi áttét
N1	IIIc	Környéki terület nyirokcsomó áttéte

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T4	IVa	A hólyag-/végbél nyálkahártya is beszűrt
M1	IVb	Távoli áttétek

N-regionális nyirokcsomó

Nx	Kóros nyirokcsomó nem tapintható
N1	Daganatos nyirokcsomó kimutatható

M-távoli metastasis

M0	Klinikailag nem mutatható ki
M1	Kimutatott távoli áttét

Megjegyzés:
- Valamennyi alstádiumban szükséges a daganatos érettség fokának (G1,2,3) megadása!
- A FIGO 1971-es változat a fentitől annyiban tér el, hogy az I stádium 2 alcsoportja a szondahosszától függ (St Ia: <8 cm, St Ib: >8 cm), valamint abban, hogy a G1,2,3 csak az I. stádiumban használatos és a II. és III. stádiumokban alstádiumok nincsenek.

1.3.2. A daganatos terjedés irányai

Az általában igen hosszú ideig csak a méhtestre korlátozódó daganat elsősorban a méhizomzatot beszűrve halad a méhnyálkahártya felől **direkt** úton az izomzat peritoneális felszíne felé, ritkábban a méhnyak felé. Ekkor a daganat ráterjedhet a méhnyak mirigyeire vagy a strómára is. Közvetlenül terjed a hasüregi szervek felé a petevezetőkön keresztül. **Nyirokáttétek** többnyire a kismedencei és a lágyéki-ágyéki nyirokcsomókban jelentkeznek, de a méh fundusából közvetlenül is keletkezhetnek áttétek az aorta melletti nyirokcsomókban. **Véráram útján** ritkább az áttét képződés, elsősorban a tüdőben, de a májban, csontban stb. is keletkezhet.

1.3.3. Szövettani típusok (ld. 1.2)

1.3.4. Szöveti érettség foka (grading, G)

Kétféle grading használatos, az általánosabban alkalmazott **szerkezeti (ún. FIGO-)** grade, amely a nem laphám-, ill. nem mirigyszerkezetű szolid részek arányán alapul, valamint a magatypia foka szerinti **nuclearis** grade

Szerkezeti (ún. FIGO-) grade

	A szolid részek aránya
G1	<6%
G2	6-50%
G3	>50%

Nuclearis grade

	A magatypia jellemzője
G1	enyhe magatypia, kevés osztódás
G2	kifejezett magatypia, több osztódás
G3	nagyfokú pleomorphismus, hyperchrom nagy magok, sok osztódás

Megjegyzés:
- Lényeges magatypia, ami nem felel meg a szerkezeti érettségi foknak, a G1 vagy G2 besorolást 1 fokozattal magasabb (súlyosabb) osztályba emeli
- Serosus adenocarcinoma, világos sejtes adenocarcinoma és laphámrák esetén a nukleáris grade nem használatos
- Laphám differenciációjú mirigyrákban a nukleáris grade a mirigy alkotórész szerint végzendő

1.3.5. A méhizomzat daganatos beszűrtségének mértéke (My)

My0	Csak a méhbelhártyára korlátozódik
My1	< az izomzat belső 1/2-e
My2	> az izomzat külső 1/2-e

Párhuzamos a daganatos infiltráció mértéke a daganatos differenciáció (G) fokával: a G3 daganatok több, mint felében mély izomzati infiltrációt találni (Harris et al.).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3.6. Érrések daganatos beszűrtsége (ÉDB)
A mirigyrákok 15%-ánál megfigyelhető. A medencei nyirokcsomókban 4x gyakrabban, az aorta melletti nyirokcsomókban 6x gyakrabban mutatható ki áttét az ÉDB daganatos beszűrtsége esetén.

1.3.7. Medencei és aorta melletti nyirokcsomó-áttétek
A nyirokcsomókban jelentkező áttétek rossz kórjóslatot jelentenek. A méhtestrákok nyirokutakon való terjedése a méhtest alsó részéből a lágyéki-ágyéki, a méh fundusából pedig közvetlenül az aorta melletti nyirokcsomók fele történhet. A nyirokcsomó-áttét gyakorisága a méhizomzat daganatos beszűrtségével, a daganatos érettség fokával, a daganatnak a méhnyakra terjedésével, az érrések daganatos beszűrtségével párhuzamosan növekszik. A felszínes daganatok esetén 1%, az izomréteg belső harmadára terjedőknél 5%, a középső harmadra terjedőknél 6%, a teljes izomzatot érintőeknél pedig 25% a medencei nyirokcsomókban megfigyelhető nyirokcsomó áttét előfordulása. Ugyanezen invázió méretekre vonatkozóan az aorta menti nyirokcsomók daganatos érintettsége 1%, 3%, 1% és 17% (Harris et al.).

1.3.8. Hasi mosófolyadék-citológia
Kórjóslati értéke vitatott. Ma kötelezően hozzátartozik a stádium megállapító hasműtét menetéhez és az 1988-as FIGO beosztás használatához. Kb. 12-15% citológiai pozitivitást közölnek az irodalomban. A klinikailag az uterusra lokalizálódó (tulajdonképpen I. stádiumú) betegekhez képest, a valódi III. stádiumú (függelékekre, nyirokcsomokra terjedő daganattal bíró) betegekben sokkal rosszabb az 5 éves túlélés (13% vs 73%) (Kadar). A pozitiv cytológiai lelet 25%-a olyan betegekben igazolódott, akikben aorta melletti nyirokcsomó áttétet is igazoltak. A leletek egy része (6-8%-ban) téves pozitív eredményt jelent, s a betegek e csoportjában semmiféle hasi szórás nem volt kimutatható.

II. Diagnosztikai teendők

2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során

2.1.1. Anamnesis
A szokásos adatokon kívül az alábbi kockázati tényezők rögzítése kívánatos:
- magasvérnyomás betegség
- cukorbetegség
- kóros elhízás
- tartós, progeszteron nélkül végzett ösztrogénkezelés
- petefészek-daganatok
- emlő- és egyéb rák
- Genetikai háttér (örökletes nonpolyposis colorectalis rák, HNPCC esetén 50-60%-os rizikó, Harris et al).
- szakaszos méhkaparás eredménye (Ebből derül ki a folyamatnak a méhnyakra terjedése. Ismerete igen fontos, hiszen megszabja a műtéti beavatkozás nagyságát!)

2.1.2. Fizikális vizsgálat
A szokványos nőgyógyászati vizsgálaton kívül kötelező a végbél-hüvelyi vizsgálat a parametriumok megítéléséhez. Javasolt az ágyéki, a kulcscsont feletti nyirokterületek és a has áttapintása is.

2.1.3. Képalkotó eljárások
Hüvelyi UH-val kiválóan lehet a kismedencei szerveket áttekinteni és megfelelő gyakorlattal a méhizomzat daganatos beszűrtségének mértéke és a parametriumok állapota is megállapítható vele. Postmenopausában lévő nőknél 5 mm, hormonális kezelést (HRT) kapó nőkben 8 mm az endometrium vastagság, amelyet nem tekintenek daganatra jellemzőnek/gyanusnak (Briley). Különösen fontos az UH alkalmazása azoknál a betegeknél akik a kizárólagos sugárkezelést választják. A corpusdaganatok legpontosabb vizsgáló módszere az MR, stádium meghatározó pontossága endometrium carcinománál 82-94%. (Kinkel). Az MR nemcsak az előrehaladott, hanem az I és II stádiumnál is pontos adatokkal szolgál. A hólyagfal, rectum infiltrációját 95-98%, a metasztatikus nyirokcsomókat 70-80% pontossággal méri fel az MR.

Abban az esetben, ha tumoros szóródás tekintetében az MR/CT állásfoglalása bizonytalan és vezérelt percutan mintavétel nem végezhető, ha a klinikai kép és a képalkotói vizsgálatok között ellentmondás van, PET/CT vizsgálatot mérlegelünk.

Kizárólagos sugárkezelést követően, alacsony rizikójú tumornál (stage Ia, Ib, Ic, G1 vagy stage Ia, G2), hasi és kismedencei UH, az első évben 6 havonta, majd évente javasolt. Kismedencei MR és/vagy hasi kismedencei CT szükséges közepes (stage Ib, G2 vagy stage 1a, G3) és magas rizikójú tumornál, abban az esetben, ha a tumor a szervet meghaladta, környezetet infiltrálta. Mellkas röntgent (sz.sz. CT): 1. évben 6 havonta majd évente végezzük.

PET/CT: abban az esetben szükséges, ha a tumor szóródás tekintetében a CT/MR állásfoglalása bizonytalan.

Csontmetasztázis klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.4. Endoszkópos vizsgálatok
Hólyag és/vagy végbélre terjedés gyanújakor cisztoszkópia ill. rektoszkópia végzése elengedhetetlen.

2.1.5. Csontszcintigraphia
a csontáttétek vizsgálatára.

2.1.6. Csontröntgenfelvételek
a csontáttétek kimutatására

2.1.7. Konzilium
Tekintettel arra, hogy ezen betegség többségében a 60. életév után jelentkezik, a kor előrehaladtával egyre több keringési-légzőszervi elváltozásra is fel kell készülni. A kivizsgálás során sok esetben célszerű aneszteziológus véleményét is kikérni.

2.1.8. Szövettani vizsgálat
2.1.8.1. Műtét előtti szövettani vizsgálat: Bárminemű onkoterápia előtt kötelező a daganat szövettani igazolása. Ezt a célt szolgálja a szakaszos méhkaparás.
2.1.8.2. Műtét alatti szövettani vizsgálat. Fagyasztásos metszet a műtét során talált kórosnak ítélt elváltozásból, különös tekintettel a nyirokcsomókra. Stádium megállapító hasmetszés során az aorta mellől vett nyirokcsomó negatívitása valószínűsíti, hogy fölé már nem terjedt a daganatos folyamat. Ezáltal megszabja a műtéti beavatkozás határát ill. ellenkezőleg, a kezelés kiterjesztésének szükségességét.
2.1.8.3. Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti preparátum részletes feldolgozása. A szövettani feldolgozás biztosítja a kórjóslati tényezők meghatározását:

2.2. Diagnosztikai algoritmus a kezelés után

2.2.1. Fizikális vizsgálat
A daganatos betegség kezelését követően az első évben 3 havonta, a második évben 4, a harmadik évben 5 havonta, majd félévente végzendő. Az ötödik évtől kezdve évente javasolt a vizsgálat. Különösen figyelemmel kell lenni a mellső hüvelyfalra, minthogy a kiújulás leginkább ezen a területen jelentkezik.

2.2.2. Képalkotó eljárások
Évente mellkas-röntgenvizsgálat, daganatos kiújulás gyanúja esetén MR/CT/UH vizsgálat javasolt.

2.2.3. Laboratóriumi vizsgálat
Daganat kiújulás gyanújakor CA-125 daganatjelző meghatározása javasolt.

III. Kezelés

3. A betegek kezelésének általános elvei
A méhtestrákok kezelésében az elsődlegesen választandó a sebészi kezelés. Ezt a kezelési típust ajánlja a legtöbb nőgyógyászati onkológiai osztály, bár még ma is vannak olyanok, akik a műtét előtti üregi sugárkezelést részesítik előnyben. A műtétet követő adjuváns kezelést a prognosztikai tényezők függvényében alkalmazzák (l. később). Műtéti ellenjavallatkor kombinált üregi és külső sugárkezelés végzendő.

3.1. Sebészi beavatkozás ajánlott típusa
A méhrákos betegek műtétét olyan osztályokon ajánlott elvégezni, ahol az orvosok felkészültek a radikális műtétek végzésére, a retroperitoneum feltárására, valamint az esetleges szövődmények (uréter-, ér-, bélvarrat, stb.) ellátására is.

A műtét során sebészi stádium meghatározás történjen. A **stádium megállapító hasmetszés** során a has megnyitása után hasi mosófolyadékot (kb. 50 ml 0,9%-os fiziológiás sóoldatot) kell a hasüregbe önteni, majd visszaszívni citológiai vizsgálat céljára a kismedencéből, egyes szerzők szerint a vastagbél mögötti és a diaphragma alatti területről is (mint petefészekráknál). A has áttekintése után történik a méh és a kétoldali függelék eltávolítása, majd áttapintandó az iliacalis, paraaortalis regio. Javasolt a méhnek még közvetlenül a műtőben történő felvágása az izomzati beszűrtség megállapításához. Az izomzat felénél mélyebb infiltrációkor, vagy G3 daganat esetén javasolt a retroperitoneális tér feltárása ill. kismedencei lymphadenectomia végzése. Szövettani mintavétellel igazolandó a nyirokcsomó áttétek megléte vagy hiánya. A pTNM patológiai osztályozáshoz legalább 10 nyirokcsomó vizsgálata szükséges (Sobin). A daganatos méhfal szakadékonysága ill. a daganatszórás lehetősége miatt nem célszerű a méhet horgas eszközzel (pl. museaux-vel) megfogni, e célra a sarki képletek lefogása javasolt.
A II. stádiumú méhtestrák kezelése evidencia szinten nem teljesen egyértelműen bizonyitott. II/A stadium esetén a fent leírt I stadiumban elfogadott kezelést ajánlják. II/B stadiumban az Amerikai Rák Intézet (NCI) ajánlása szerint 3 kezelési forma választható:
1. méh-és kétoldali függelékeltávolitás+ nyirokcsomó biopszia+postoperativ sugárkezelés
2. Preoperativ sugárkezelés+ méh-és kétoldali függelékeltávolitás +paraaortalis nyirokcsomó biopszia
3. Radikális méheltávolitas+medencei lymphadenectomia
(NCI guidelines)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az NCCN 2006.évi ajánlása szerint valamennyi operábilis, tehát a II. stádiumú betegben is a műtét az elsődlegesen választandó kezelési forma (NCCN guidelines-2006).

Megjegyzés: Retrospektív vizsgálatok és egyes szakmai ajánlások St. I. G3, ill. St. II/A-B esetekben fenntartják a preoperatív sugárkezelés létjogosultságát. Evidencia szint: C, egyetértés foka: 3. (Maingon P. 1996 és 1998, Pfeiffert D. 2003, Thomas L. 2001, Einhorn N 2003, Somogyi 2001, Grigsby PW 1991, Sobotkowski J 2004).

3.2. Sugárkezelés formái

A sugárkezelés **üregi (intracavitális) és külső kezelés** formájában történik. Ma már az üregi kezelést csaknem mindenhol HDR feltételek mellett after-loading (utántöltő) készülékekkel végzik. A külső kezelés ultrafeszültségű sugárforrással végzendő. Az indikációkat és dózisokat lásd a kezelés részletes részében (4.1.).

3.3. Kemoterápia

A méhtestrák kezelésében tartós, hatékony kemoterápia jelenleg nem ismert. Kiújult daganat esetén az alkalmazott kezelésekkel 20-40%-os válaszról (response rate) és 10-20 hónapos túlélésről olvasni közléseket

3.3.1. Gyógyszer-kombinációk

A MEDLINE, CANCERLIT és a Cochrane Library adatbázisában 1984-2005 között 17 randomizált vizsgálat elemezte a kiújult/előrehaladott méhtestrák kemo- és/vagy hormonterápiáját. A doxorubicin (ADM) monoterápiához képest a ciszplatin és ADM kombináció magasabb (1,7-2,5-szörös) RR-t eredményezett, de nem okozott túlélésbeni változást. III-IV. stádiumú méhtestrákok vagy daganatkiújulásokban hasonlították össze az ADM (60 mg/m2) monoterápiát és az ADM (60 mg/m^2) és ciszplatin (50 mg/2) kombinációt randomizált controll csoportos vizsgsálatban. A kombinációval magasabb RR (42% vs 25%) magasabb PFI (5,7 vs 3,8 hónap) volt elérhető (Evidencia szint B,Thigpen). Két másik randomizált vizsgálat azt igazolta, hogy a ciszplatin+ADM eredményességét a ciszplatin+ADM+paclitaxel kombináció fokozta (34% vs 57% RR) (Metaanalizis, Carey). Megjegyzendő, hogy a paclitaxelt méhtestrákos indikációban Magyarországon nem törzskönyvezték.

3.3.1.1. CEP kombináció

Tizenkilenc méhtestrákos daganatkiújulásban alkalmazott CEP kezeléssel Gaducci és mtsai 43% RR-ről számoltak be (Evidencia szint C - nem randomizált vizsgálat, Gadducci).

Cyclophosphamid	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Epirubicin	iv.	1. nap	60 mg/m^2
Ciszplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételhető.

3.3.1.2. CAP kombináció

A cyclophosphamid-doxorubicin kombinációt és a cyclophosphamid-doxorubicin-ciszplatin kombináció randomizált összehasonlításakor a hármas kombináció előnyét igazolták, a progressziomentes túlélés 7,7 hónap vs 13,1 hónap volt (Randomizált vizsgálat, Omura)

Cyclophosphamid	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Doxorubicin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Ciszplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételhető

3.3.1.3. EP kombináció

Az EORTC Nőgyógyászati Rák Kutatócsoportja prospectiv vizsgálatban értékelte az Epirubicin-ciszplatin és a mono epirubicin kezelést 177 előrehaladott/kiújult méhtestrákos betegben és jobb eredményt (43% vs 17% RR ill. 9 hónap vs 7 hónap teljes túlélést/OS) igazoltak a kombinált kezelés javára (Randomizált multicentrikus vizsgálat, Aapro).

Epirubicin	iv.	1. nap	60 mg/m^2
Ciszplatin	iv.	1. nap	50 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételhető.

3.3.1.4. AFEP kombináció

Az AFEP (Adriamycin-Fluoro uracil-Etoposide-Cisplatin) kombinációval kiujult méhtestrákban 45% ORR-ról számolt be Pierga (Prospektiv nem randomizált vizsgálat, Pierga).

Adriamycin	iv.	1.nap	30 mg/m^2
Fluorouracil	iv.	1-3. nap	600 mg/m^2
Vepesid	iv.	1-3. nap	80 mg/m^2
Ciszplatin	iv.	1-3. nap	35 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismételhető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. Primer kezelés

Primer kezelés a **szövettani és anatómiai kiterjedés (FIGO stádiumok) szerint**

4.1. Elsődlegesen sebészileg kezelt beteg

A javasolt műtét a stádium megállapító hasmetszés, méheltávolítás és kétoldali függelékeltávolítás. A betegség stádiumának megállapítása a FIGO 1988-as besorolása szerint végzendő. Ki kell emelni, hogy a stádium pontos meghatározásához I. stádiumban is szükséges a regionális nyirokcsomók áttapintása és gyanú esetén biopsziája. Pozitiv nyirokcsomó biopszia esetén javasolt a kismedencei, esetleg a paraaortalis nyirokcsomók eltávolitása. A szakaszos méhkaparás eredménye alapján II. stádiumú méhtestrák esetén radikális méheltávolítás és kétoldali függelékeltávolitás végzendő.

A sebészi-patológiai stádium besorolás (FIGO, 1988) alapján a műtét utáni kezelés a következő:

Jellemzők	**Postoperativ kezelés**
I/A, G1-2 I/B, G1	NEM SZÜKSÉGES!
I/A, G3	Hüvelyi sugárkezelés
I/B, G3	Hüvelyi sugárkezelés vagy megfigyelés
I/B, G3 I/C, G1-2	Lymphadenectomia történt és neg.: Hüvelyi sugárkezelés (poz. nycs esetén st III-ról van szó!) Lymphadenectomia nélkül: Hüvelyi + kismedencei sugárkezelés
II/A, G1-2, My1	Hüvelyi sugárkezelés
I/C, G3 II/A, G1-2, My2 II/A, G3 II/B	Hüvelyi + kismedencei sugárkezelés
III/A	Hüvelyi + kismedencei sugárkezelés. Teljes hasi sugárkezelés hatékonysága vitatott. Szisztémás kezelés (hormon- vagy kemoterápia).
III/B III/C IV/A IV/B	Hüvelyi + kismedencei +/- PAO sugárkezelés Szisztémás kezelés (hormon- vagy kemoterápia)

Megjegyzés: Serosus papillaris cc. ill. világossejtes cc. esetén minden esetben hüvelyi + kismedencei sugárkezelés végzendő.

Teljes hasi sugárkezelés eredményessége vitatott (Mallipeddi 1993, Randall 2006, Fleming 2006 Evidencia szint: C).

Az adjuváns szisztémás kezelés (hormon- vagy kemoterápia) mérlegelendő.A GOG 122 randomizált vizsgálat eredményei szerint III-IV. stádiumú betegeknél a műtét után a doxorubicin-cisplatin kezelés a teljes hasi sugárkezeléshez képest szignifikánsan javította progresszió mentes és teljes túlélést is (PFS: 50% vs. 38%, OS: 55% vs. 42% (Randall 2006, Fleming 2006, Evidencia szint: B). A szimultán radiokemoterápiás vizsgálatok még kezdeti fázisban vannak (Fleming 2006, Evidencia szint: D).

4.1.1. Sugárkezelési formák és dózisok műtét előtt nem sugarazott betegeknél

Csak hüvelyi sugárkezelés	3x7 Gy/0,5 cm mélységre, a zárási vonaltól általában 5 cm aktív hosszban
Kombinált kismedencei + hüvelyi sugárkezelés	2x7 Gy/0,5 cm mélységre, a zárási vonaltól általában 5 cm aktív hosszban, majd 45-50,4 Gy (1,8 Gy/nap) külső besugárzás, 4 mezős boksz technikával, 36-40 Gy után középtakarással
Paraorticus + kismedencei sugárkezelés (pozitív PAO nyirokcsomó esetén)	„Fordított Y“ alakú besugárzási mezőkből a célterületre 45 Gy összdózis (1,8 Gy/nap)

4.1.2. Kemoterápia műtét előtt nem sugarazott III. és IV. stádiumú betegeknél

Platina kezelés, 100 mg/m^2, 4 hetente, 6x (trial).

4.1.3. Hormonterápia műtét előtt nem sugarazott betegeknél

Medroxi-progeszteron-acetát (3-4x100 mg/nap), vagy megestrol acetat (1x160 mg/nap)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.2. Műtét előtti sugárkezelés:
Régen rutinszerűen, ma ritkábban végzett eljárás a méhtestrák kezelésében. A stádiumba sorolás műtét előtt a FIGO 1971-es beosztása szerint végzendő. Preoperatív sugárkezelést követő műtét után azonban a FIGO 1998-as beosztást használjuk az esetlegesen szükséges posztoperatív sugárkezelés indikálásakor. Randomizált vizsgálatok hiányában jelenleg nincs magasabb (I-II.) szintű tudományos evidencia, ami alapján a preoperatív brachyterápia + műtét versus egyedüli műtét alkalmazásának előnyei, illetve esetleges hátrányai egyértelműen megítélhetőek lennének. Preoperativ sugárkezelés méhnyakra való tumorterjedés (II. stádium), illetve rossz prognózisú szövettani típus (grade 3 daganat, serosus papillaris cc., világossejtes cc.) megfontolandó (NCI Guidelines, NCCN Guidelines, Maingon P. 1996 és 1998, Pfeiffert D. 2003, Thomas L. 2001, Einhorn N 2003, Somogyi 2001, Grigsby PW 1991, Sobotkowski J 2004). Preoperativ sugárkezelés során a méhtest felszínére számolva 2x7-8 Gy vagy 3x6 Gy dózisú üregi HDR-AL kezelést végzünk. A műtét előtti sugárkezelés nem befolyásolja a választandó műtét típusát, radikalitását.

4.2.1. Műtét utáni besugárzás műtét előtt is sugarazott betegeknél
4.2.1.1. Műtéti preparátumban **daganatmaradvány már NEM található:**

GI, II	További kezelés nem szükséges
GIII	Hüvelyi sugárkezelés 3x7 Gy dózisban

4.2.1.2. Műtéti preparátumban **daganatmaradvány MÉG kimutatható:**
Postoperativ kezelés 4.1. pont szerint.

4.3. Kizárólagos sugárkezelés (FIGO '71)
Olyan betegekben, akikben rossz belgyógyászati állapot vagy akár a beteg kérésére műtét nem végezhető, csak sugárkezelést alkalmaznak.

4.3.1. Intracavitalis (IC) + külső sugárkezelés (EXT)

IC	5x7 Gy a méhtest felszínére számítva.
EXT	45 Gy, 4 mezős boksz technikával, 30 Gy után középtakarással.

Akcelerált kezelés: heti 1x IC, 4x EXT.

4.3.2. Kizárólagos üregi sugárkezelés

IC	6x7 Gy a méhtest felszínére számítva

Elsősorban idős, rossz általános állapotú betegeknél.

5. Daganatkiújulás kezelése
A daganatos kiújulás kezelését annak helye szabja meg. Leggyakoribb kiújulási hely a hüvely, elsősorban annak mellső fala.

Kiindulási hely	**Kezelési forma**
Hüvely	Sugárkezelés+hormon
Hüvelycsonk	a) sugárkezelés + hormon b) műtét + hormon
Távoli kiújulás/szóródás	Hormon

A sugárkezelés lehetőségét, formáját és dózisát megszabják a beteg kórelőzményében történt kezelések, ezért ezek egyénileg bírálandók ill. végzendők el.

5.1. Hormonkezelés
A méhtestrák **kiújulásakor** sokszor eredményes a hormonkezelés. Általában receptor meghatározás nem áll rendelkezésre, így tulajdonképpen úgy kezelünk, mintha progeszteron receptor pozitivitás volna kimutatható. A rendelkezésre álló készítmények közül többnyire medroxy-progeszteronacetat (pl. 300-400 mg/die Provera) vagy megestrol (pl. 1x160 mg/die Megace) tablettát alkalmaznak. Leírják az ösztrogén hatású készítmény adása után megfigyelhető progeszteron receptorok megszaporodását (oestrogen priming). A gyakorlatban ilyen célzattal a **Tamoxifen** tabletta 2x10-20 mg/die adásával próbálkoznak (Magyarországon a Tamoxifen törzskönyvi indikációjában a méhtestrák nem szerepel!). A hormonkezelés idejének hosszáról megoszlanak a vélemények, 1-4 éves kezelésekről számolnak be.

5.2. Kemoterápia
A méhtestrák kezelésében hatékony kemoterápia jelenleg nem ismert. A kiújult daganat esetén megkísérelhető kombinációkat lásd 3.3.1.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

6. A méhtest kötőszöveti eredetű daganatai: sarcomák

6.1. Kiindulás

A méhtestből kiinduló rosszindulatú kötőszöveti daganat a sarcoma. Ritka, az összes rosszindulatú méhdaganat 1,2-6%-a.

6.2. Szövettani típusok

6.2.1. Endometrialis stroma sarcoma

Általában középkorú nők tumora, amely az endometrialis stroma sejtjeiből indul ki. Alacsony- és magas malignitású formáját különítik el. Polypoid növedék képében jelentkezik, és/vagy a myometrium nyirokereibe terjed. Low-grade (jól differenciált) formája nagyon jó prognózisú, high-rade (rosszul differenciált) változata esetén a recidíva és az áttétképződés is gyakori. Az 5 éves túlélés 60% alatt van. A high-grade stroma sarcoma ritka. A még rosszabbul differenciált változata a rosszul differenciált endometrialis sarcoma, ahol a jellegzetes vascularis szerkezet nem látható, a sejtatypia még súlyosabb. Nagyon agresszív viselkedésű daganat.

6.2.2. Malignus kevert Müller-cső eredetű tumor

Ritkák, postmenopausában fordulnak elő. A myometriumot ínfiltráló, polypoid tumorok. Carcinomás és sarcomás elemek keveredése jellemző. A carcinoma komponens általában rosszul differenciált mirigyes struktúrájú, a sarcoma komponens lehet homológ, ilyenkor endometrialis stromára, fibrosarcomára, vagy leiomyosarcomára emlékeztet, de tartalmazhat heterológ komponenst (porc-, zsír-, csont-, vagy harántcsíkolt izom szövetet) is. Nagyon agresszív, rossz prognózisú tumorok, bár a homológ forma kissé kedvezőbb kimenetelű. Ezek a tumorok nem csak az uterusban keletkeznek, az ovariumban és a medencén belül is kialakulhatnak.

6.2.3. Adenosarcoma

A kevert malignus Müller-cső eredetű tumorok variánsa, amelyben a mirigykomponens szövetileg nem mutatja a malignitás jeleit. Egyesek az endometrialis stroma sarcoma variánsának tekintik.

6.2.4. Carcinofibroma

A stroma komponens szövetileg benignus, a hámkomponens carcinomának felel meg. Kevert Müller-tumor variáns.

6.2.5. Leiomyosarcoma

Az egyéb lokalizációjú leiomyomáknál idősebb korban (az ötödik évtizedben) alakul ki. Ritka tumor, különösen a leiomyomák magas előfordulási arányát tekintve. A szöveti malignitás megállapításánál az osztó sejtalakok száma a legfontosabb, a kritikus mitosis szám azonban a sejtatypia fokozódásával változik.

6.2.6. Bizonytalan malignitású simaizom tumor (Smooth muscle tumor with uncertain malignant potential, STUMP).

Várható viselkedés szövettani kritériumok alapján biztosan nem határozható meg. Ezekben az osztódó alakok száma 5 és 10 között van 10 nagy nagyítású látótérben. Ha sejtatypia is látható, akkor kevesebb osztódás mellett is sarcomámak tekintendő a daganat.

6.3. Várható biológiai viselkedés

6.3.1. Stádium besorolás.

A méhtestrákhoz hasonló *önálló klinikai stádiumbeosztása nincs*, ennek hiányában (az amerikai GOG ill. Salazar-1978 javaslatára) a méhtestrákok 1971-es FIGO-beosztását használják azzal a változtatással, hogy nem különítenek el I/a ill. I/b stádiumot.

6.3.2. A daganatos terjedés irányai.

A méhtestrákhoz hasonlóan a daganat először beszűri a myometriumot és lokálisan terjed. Ki kell azonban emelni, hogy a haematogén és lymphogén terjedés már a azon betegek 35%-ában kimutatható, akikben a daganat műtétkor csak a méhre korlátozódott! A terjedés irányai:

- direkt módon
- nyirokereken át
- véráramon keresztül.

Leggyakrabban a tüdőbe ad áttétet, ezért az ellenőrzés során erre különösképpen kell gondolni. Szövettani altípusainak kezelése azonos.

6.4. Szövettani malignitási fok

Kórjóslatában meghatározó szerepet játszik a kiterjedtség mértéke és a szövettani metszetben látható osztódások száma. Rossz kórjóslatúnak tartják, ha a mitózisok száma >10/10HPF.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

6.5. Diagnosztikai teendők
Megegyezik a méhtestráknál leírtakkal, azzal a különbséggel, hogy az anamnézisből legtöbbször kiderül, hogy a méh nagysága rövid idő alatt jelentékenyen megnagyobbodott (ld. 2. pont).

6.6. A kezelés általános elvei
Szövettani altípusok kezelése azonos

6.7. Sebészi kezelés
Javasolt a méhtestrákoknál alkalmazottakkal azonos sebészi beavatkozás: SMH+ME+KFE. Egyértelműen nem igazolt a függelékek eltávolításának szükségessége, bár a szerzők nagy többsége ilyen műtéti kezelésről számol be. Magyarországon is a függelékeket együlésben a méheltávolítással eltávolítják.

6.8. Sugárkezelés
Nem egyértelmű a sugárkezelés szerepe, akár műtét előtti-, akár műtét utáni formában. A rossz kórjóslatúnak tartott beteg-csoportban (mitózisok száma >10/10HPF) a méhtestrákkal azonos formájú és dózisú műtét utáni sugárkezelés javasolt (l. ott). Ugyancsak azonos az inoperábilis betegek kombinált sugárkezelése is.

6.9. Kemoterápia
Az adjuváns kemoterápia szerepe vitatott, A és B evidencia szintű közlemény sem ismeretes. Még I stadium esetén is kb. a betegek felében kiújul a daganat, előrehaladottabb stádiumok esetén kb. 90%-ban várható a recidiva (DiSaia). Kiújulás 90-96%-ban a medencén kívül keletkezik, leginkább a has felső részében (69%), a tüdőben (60%), csontban (24%) és az agyban (4%). Hasi szóráskor a kiújulás 25%-ban található a májban, lépben és aorta melletti nyirokcsomókban. A méhtestszarkóma leginkább a tüdőbe ad áttétet, erre külön kell gondolni. A daganatkiújulás ellenőrzése, mint méhtestrákos betegekben (ld. 2.2. pontot).

Ismeretesek ADM kezelésben és csupán ellenőrzésben részesülő betegeket összehasonlító túlélési statisztikák, többnyire rövid követési időkkel, az ADM kezelés valamivel jobb eredményével. A különféle kombinált kemoterápiás kezelésekre jellemző az ADM összetevő a kúrában. Az I. és II. stádiumú méh sarcomában Omura nem igazolt különbséget a csak observált és a doxorubicinnel is kezelt betegek kiujulási arányában és progressiomentes túlélésében (Evidencia szint C, Omura). ADM és dimethyl-triazeno-imidazole-carboxamide (DTIC, dacarbazin) kombinációval 13 kevert müller cső eredetű sarcomás beteg 3 éves túlélése 51% volt (Evidencia szint D, Baker). Sutton és mtsai 2000-ben a GOG randomizált vizsgálatában hasonlitották össze az 1,5 mg/m^2 ifoszfamid +/- 5 napig 20 mg/m^2 dózisban adott ciszplatin hatékonyságát 191 kevert mesodermalis uterus tumoros betegben. A PFI és a túlélési adatok (relativ rizikó 0,73% ill. 0,8%) alapján azt találták, hogy a kombinált kezeléssel kis mértékben (nem szignifikánsan) ugyan,de jobbak az eredmények. Felvetik, hogy a toxicitás fokozódása alapján érdemes-e a kombinációt alkalmazni (Sutton-2000). Az előzőekben ismertetett ifoszfamid+ciszplatin kombináció eredményeinek 5 éves feldolgozásakor 2005-ben Sutton 67 carcinosarcomas betegében 1,5 mg/m^2 Ifoszfamid, 20 mg/m^2 ciszplatin és Mesna adásával 62% 5 éves túlélésről számolt be (Evidencia szint D, Sutton-2005). Az embrionális rhabdomyosarcoma előfordulása igen ritka. Az irodalomban Montag és mtsai (retrospektiv, nem randomizált vizsgálatokból) 34 ilyen betegről szóló információt tudott összegyüjteni 1986-ban. A 34 beteg közül 24 kapott vincristine-actinomycin D-cyclophosphamide (VAC) kombinációt és 79%-os 5-éves túlélést találtak (Evidencia szint C, Montag).

6.8.1. Adriamycin
- 20 mg/hét ADM 8 hétig, 550 mg/m^2 összdózisig, 4 hetes szünetekkel
- 60 mg/hét ADM 8 hétig, 550 mg/m^2 összdózisig, 4 hetes szünetekkel

6.8.2. VAC

Vincristin	iv.	1.nap	1,5 mg/m^2
Actinomycin-D	iv.	1-5. nap	0,3 mg/m^2
Cyclophosphamid	iv.	1-5. nap	200 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismétlendő

6.8.3. VIP

Vepesid	iv.	1-5. nap	60 mg/m^2
Ifosfamid	iv.	1-2. nap	3000 mg/m^2
Ciszplatin	iv.	1-5. nap	20 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismétlendő
Az Ifosfamidot csak Mesna (Uromitexan) védelemben szabad adni

A manapság Magyarországon alkalmazott kezelések közül az alábbiak a MEDLINE adatbázisában a méh sarcomákban adott protokollok között NEM találhatók meg, alkalmazásukkal elért eredményekről nem találni közleményt:

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

6.8.4. CYVADIC

Cyclophosphamid	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Vincristin	iv.	1. nap	1 mg/m^2
Adriamycin	iv.	1. nap	50 mg/m^2
Dacarbazin	iv.	1-5. nap	250 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismétlendő

6.8.5. CIVADACT

Cyclophosphamid	iv.	1. nap	500 mg/m^2
Vincristin	iv.	1. nap	1,4 mg/m^2
Adriamycin	iv.	1. snap	50 mg/m^2
Actinomycin-D	iv.	1-5. Nap	1 mg/m^2

A kezelés 4 hetente ismétlendő

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Lásd: 2.2. Diagnosztikai algoritmus a kezelés után.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek; 2. Személyi feltételek; 3. Szakmai/képzési feltételek; 4. Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, de Oliveira CF, Tumolo S, Scotto di Palumbo V, Piccart M, Franchi M, Zanaboni F, Lacave AJ, Fontanelli R, Favalli G, Zola P, Guastalla JP, Rosso R, Marth C, Nooij M, Presti M, Scarabelli C, Splinter TA, Ploch E, Beex LV, ten Bokkel Huinink W, Forni M, Melpignano M, Blake P, Kerbrat P, Mendiola C, Cervantes A, Goupil A, Harper PG, Madronal C, Namer M, Scarfone G, Stoot JE, Teodorovic I, Coens C, Vergote I, Vermorken JB; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma:definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. Ann Oncol. 2003 Mar;14(3):441-8.
2. Baker TR, Piver MS, Caglar H, Piedmonte M.Prospective trial of cisplatin, adriamycin, and dacarbazine in metastatic mixed mesodermal sarcomas of the uterus and ovary. Am J Clin Oncol. 1991 Jun;14(3):246-50.
3. Briley M; Lindsell DR:The role of transvaginal ultrasound in the investigation of women with post-menopausal bleeding. Clin Radiol. 1998; 53(7):502-5
4. Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2006 Apr;101(1):158-67
5. DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical gynecologic oncology. Mosby St.Louis-London-Philadelphia.2002. p181 Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005;96(3):630-4.
6. Einhorn N, Tropé C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). Acta Oncol. 2003;42:557-61.
7. Fleming GF. Major progress for a less common cancer. J. Clin. Oncol. 2006;24:6-8.
8. Gadducci A, Romanini A, Cosio S, Fanucchi A, Tanganelli L, Ciampi B, Genazzani AR. Combination of cisplatin, epirubicin, and cyclophosphamide (PEC regimen) in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective clinical study. Anticancer Res. 1999;19(3B):2253-6
9. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM és mtsai. Clinical stage I endometrial cancer: Results of adjuvant irradiation and patterns of failure. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991;21:379-85.
10. Harris EER, Wei SJ, Chu C, Acs G: Cancer of the uterus. In Clinical Oncology. Eds Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. 3rd Edition.Elsevier Churchill Livingstone. Philadelphia.2004. pp2273-2310
11. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease Gynecol Oncol. 1992 Aug;46(2):145-9.
12. Kinkel K; Kaji Y; Yu KK; Segal MR; Lu Y; Powell CB; Hricak H: Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology. 1999; 212(3):711-8
13. Maingon P, Horiot JC, Fraisse J, Salas S, Collin F, Bone-Lepinoy MC, Barillot I, Douvier S, Padeano MM, Cuisenier J. Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. Radiother. Oncol. 1996;39:201-8.
14. Maingon P, Arnould L, Magnin V, Collin F, Belichard C, Fraisse J, Barillot I, D'Hombres A, Bone-Lepinoy MC, Padeano MM, Douvier S, Cuisenier J, Horiot JC. Preoperative radiotherapy and surgery for endometrial carcinoma: prognostic significance of the sterilization of the specimen. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;41:551-7.
15. Mallipeddi P, Kapp DS, Teng NNH. Long-term survival with adjuvant whole abdominopelvic irradiation for uterine papillary serous carcinoma. Cancer 1993;71:76-81.
16. Montag TW, D'ablaing G, Schlaerth JB, Gaddis O Jr, Morrow CP. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine corpus and cervix. Gynecol Oncol. 1986 Oct;25(2):171-94.
17. National Cancer Institute Guidelines (letöltés 2007. márc 13.): http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/HealthProfessional/
18. NCCN Guidelines-2006. (letöltés 2007. márc 13.):: (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

19. Nemzeti Rákregiszter és KSH Kiadványok
20. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, Homesley HD. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1986 May 1;57(9):1725-30.
21. Pfeiffert D, Hoffstetter S, Charra-Brunaud C. Brachytherapy of endometrial cancers. Cancer Radiother. 2003;7:121-31.
22. Pierga JY, Dieras V, Beuzeboc P, Dorval T, Palangie T, Jouve M, Scholl SM, Garcia-Giralt E, Pouillart P. Phase II trial of doxorubicin, 5-fluorouracil, etoposide, and cisplatin in dvanced or recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1997;66:246-9.
23. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA. Randomized Phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 2006;24:36-44.
24. Sobin L.H.,Wittekind Ch (szerk.): A rosszindulatú daganatok TNM-klasszifikációja., Panem Kiadó, Budapest, 2004.111-114.old.
25. Sobotkowski J, Grzelak M, Pietraszek A, Wieczorek M. Preoperative brachytherapy in endometrial cancer - proposal of a new clinical protocol. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2004;25:104-6.
26. Somogyi A. A méhtest. In: Sugárterápia (Szerk.: Németh Gy.), Springer, Budapest, 2001. 361-7.
27. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu JG. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2000 Nov;79(2):147-53.
28. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H; Gynecologic Oncology Group. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005;96(3):630-4.
29. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, Liao S. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22:3902-8.
30. Thomas L, Bataillard A, Bremond A, Fondrinier E, Fervers B, Achard JL és mtsai. Standards, options, and recommendations for the radiotherapy of patients with endometrial cancer. FNCLCC (National Federation of Cancer Campaign Centers) and CRLCC (Regional Cancer Campaign Centers). Cancer Radiother. 2001;5:163-92.

Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvosképzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

Éventel megtartott továbbképző tanfolyam (címe: *A nőgyógyászati daganatok korai diagnosztikája és komplex kezelése, SOTE*) szülész-nőgyógyász szakorvos jelöltek és szakorvosok, valamint klinikai onkológusok számára.

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a melanoma malignum ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Bőr és Nemikórtan, Nukleáris medicína, Pathológiai, Radiológiai Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked es összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2. Definiciók

Az ajánlásoknál jelölt evidenciaszintek
Ia - randomizált kontrollált vizsgálatok meta-analízisén nyugszik
Ib - legalább egy, randomizált vizsgálat történt
IIa - legalább egy, nem randomizált vizsgálat volt
IIb - legalább egy, jól megtervezett, úgymond experimentális tanulmány van a háttérben
III - nem experimentális, leíró tanulmányra épül
IV - Szakértő csoport közleménye, vagy véleménye/ elfogadott szaktekintély tapasztalata van a háttérben
Clinical Oncology, 13: S212, 2001
MEDLINE, Proceeding of the American Society of Medical Oncology (ASCO)

A szakmai ajánlások leírása

1. Általános elvek

Az alábbiakban kidolgozott szakmai ajánlásokat a bőr, nyálkahártyák, szem, központi idegrendszer melanocytáiból kialakuló primer melanomák, illetve a melanoma regionális és/vagy szervi áttétei estén szükséges alkalmazni, amelyek ellátásában általában részt vesznek bőrgyógyászok, sebészek, rekonstrukciós sebészek, hisztológusok, radiológusok, izotópdiagnoszták, klinikai onkológusok, sugárterapeuták, de a többféle kiindulási szerv, valamint a sokféle szervi áttéti manifesztáció miatt számos egyéb szakorvos is involválva lehet. Fontos a sokféle szakmai tevékenység koncepcionális összehangolása.

A melanoma malignum a melanocytákból kiinduló invazív, kifejezett áttétképző sajátsággal rendelkező daganat.

Mára *a melanoma incidencia növekedése a lethalis daganatok között a második.* A 20-40 éves korosztályban a fehér bőrű népesség domináló rosszindulatú daganata, egyúttal a fiatal férfiak leggyakoribb halálhoz vezető daganatos betegsége.

Epidemiológiai adatokból vált világossá, hogy a növekvő gyakoriság a környezetszennyezés következtében megváltozott minőségű napfénnyel, valamint a legfejlettebb ipari országokban végbemenő életstílus változással hozható összefüggésbe.

Magyarországon, 2001 és 2005 között felfedezett, a Nemzeti Rákregiszternek bejelentett melanoma előfordulást tükrözik, nemek és évek szerinti bontásban.

Év	**2001.**		**2002.**		**2003.**		**2004.**		**2005.**	
Esetszám	**férfi**	**nő**	**Férfi**	**Nő**	**férfi**	**nő**	**férfi**	**Nő**	**férfi**	**Nő**
nemenként	591	701	622	766	678	883	759	897	825	1003
együttes										
előfordulás	1292		1388		1561		1656		1828	

A természetellenesen felfokozott napfényexpozició növelte a melanoma rizikóját, különösen genetikailag arra hajlamos egyénekben. A genetikai prediszpozició gyakran jellegzetes fenotípussal - nevezetesen világos bőr, kék szem, vöröses haj - társul.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az új terápiás módszerek korrekt értékelése céljából fontos, hogy a betegek kezelése specializálódott centrumokban, azonos paraméterek alapján homogenizált csoportokban, hosszas követés mellett történjen

1.1. Kiindulási hely

A melanoma túlnyomóan (>90%) a bőrön alakul ki. Nőkön az alsó végtag, míg férfiakon a hát bőre a leggyakoribb lokalizáció, de bárhonnan kiindulhat, fénytől védett területről is, ami a napfény komplex, indirekt szerepére utal.

Elsősorban az anamnesztikus adatok, de a szövettani vizsgálat is jelentős hányadban igazolja a melanoma kiindulását pigmentált naevusból.

1.2. A primer tumor terjedési iránya

A melanoma biológiai fejlődésében két alapvetően eltérő periódus különíthető el, a lokalis invazió, illetve a metasztázisra képes sejttípus kialakulását feltételező, a nyirok és szisztémás keringés útján távoli szövetekben, szervekben való korlátlan proliferáció.

Mindkét evolúciós szakasz jellemző klinikai és hisztológiai jelekkel társul. Az utóbbiak alapján kialakított paraméterek (Breslow szerinti maximális tumorvastagság, exulceráció, Clark féle inváziós mélység) képezik a stádiumbeosztás alapját.

A lokalis invazívitás kezdetben egy horizontális proliferációban, más néven radiális növekedési fázisban nyilvánul meg, melyet klinikailag lassan növő, szabálytalan pigmentfolt, vagy felületes plakk jelez. Ezt követi a biológiai agresszivitástól függő ütemben a vertikális növekedési fázis, mélyre, a dermis irányába terjedő csomó formájában.

1.3. A metasztatizálás iránya

Klinikai megfigyelések szerint a végtagi elhelyezkedésű melanomáknál az elvezető nyirokrégióban várható elsőként metasztázis. A haematogén metasztázisok az esetek kb. ötödében multiplexen, paralell több szervben alakulnak ki, izolált áttét elsősorban a tüdőben, májban és agyban várható.

1.4. Szövettani típus

Melanomák esetén a prognózis megítélésében és a posztoperatív kezelés szükségességének meghatározásában alapvető fontosságú a növekedési fázis jellegének meghatározása. A növekedési fázis lehet radiális és/vagy vertikális.

A radiális növekedési fázis két alcsoportra osztható:

- nem-invazív radiális növekedési fázis (ide tartoznak az in situ melanomák). Definíciója: a melanoma sejtjei az epidermisre és a bőrfüggelékek hámjára korlátozódnak.
- invazív radiális növekedési fázis. Definíciója: az atípusos melanocyták egyesével vagy kisebb csoportokban megjelennek a papillaris dermisben, esetleg a reticularis dermis felső részében is. Az epidermalis és dermalis komponens azonos morfológiájú.

A vertikális növekedési fázisban az atípusos melanocyták expanzív nodulust hoznak létre. A sejtek általában eltérőek az epidermalis komponens (horizontális fázis) sejtjeitől.

1.4.1. In situ melanoma (atípusos melanocyta hyperplasia, súlyos melanocytás dysplasia)

Az atípusos melanocyták infiltrálják az epidermis teljes vastagságát, de a basalis membránt nem törik át, áttétképződés ebben a stádiumban nem fordul elő. Klinikopatológiai szempontból említést érdemel az in situ melanoma lassan növekvő, szabálytalan, egyenetlenül pigmentált folt képében jelentkező formája, a lentigo maligna.

1.4.2. Invazív melanoma

1.4.2.1. Lentigo maligna melanoma

Lentigo maligna típusú in situ elváltozás talaján kialakult invazív melanoma.

1.4.2.2. Superficiálisan terjedő melanoma

A leggyakoribb típus, nevezik pagetoid melanomának is. A kifekélyesedés általában késői jelenség, a prognózis a növekedés fázisától (horizontális ill. vertikális), az invázió mélységétől és a klinikai stádiumtól függ.

1.4.2.3. Nodularis melanoma

Horizontális növekedési fázis nélkül, indulásától kezdve vertikális terjedésű, általában erősen pigmentált, kiemelkedő nodulus.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4.2.4. Acralis lentiginosus melanoma
A tenyéren, talpon, ungualisan és periungualisan helyezkedik el. A melanomák 8-l0%-a tartozik ebbe a típusba. Gyorsan bekövetkező mélyre terjedés és rossz prognózis jellemzi.

1.4.2.5. Ritka melanoma típusok
1.4.2.5.1. Desmoplastikus (orsósejtes, neuroid) melanoma
Jellemzője a pigmenttartalom minimális mennyisége, a junctionalis komponens hiánya, a kötőszövetes alapállomány bőséges volta. Benignus és malignus mesenchymalis elváltozásokkal összetéveszthető variáns.
1.4.2.5.2. Ballonsejtes melanoma
Ritka. Jellemzője a kevés pigmenttartalom, a sejtek világos citoplasmája. Általában superficiálisan terjedő melanomákban fordul elő ballonsejtes metaplasia.
1.4.2.5.3. Melanoma melanocytás naevusban
A malignus transzformáció ritkán a naevus mélyebb részén, a dermalis komponensben indul. A növekedési fázist ezekben az esetekben vertikálisnak kell tekinteni.
1.4.2.5.4. Malignus kék naevus
Extrém ritka. Szokványos kék naevus szöveti megjelenését utánozza, azonban az infiltratív növekedés és az atípia egyértelműen jelen van.
1.4.2.5.5. Minimális deviációval járó (naevoid) melanoma
Mind klinikai, mind szövettani megjelenésében naevust utánzó elváltozás. Egyik altípusa verrucosus naevust, a másik Spitz-naevust utánozhat.

1.4.2.6. Regressziós melanoma
Az osztályozásokban nem szerepel külön altípusként, a regresszió elméletileg bármely melanoma típusban előfordulhat. Jelentősége abban áll, hogy a szervezet védekezése miatt a primer tumor jelentős része elpusztulhat, így a prognosztikai faktorok meghatározása sokszor bizonytalan. Szövetileg változó intenzitású gyulladásos - lympho-plasmocytás - infiltrátum, oedema és fibrosis dominál. Melanoma sejtek néha csak sorozatszerű metszetekben fedezhetők fel. A Clark és Breslow érték korlátozott értékű!

1.5. Várható biológiai viselkedés
A klinikai és pathológiai prognosztikus faktorok alapján n lehetőség van az előrejelzésre és a várható rizikó alapján történő kezelésre, gondozásra.
Klinikai tapasztalatok szerint fiatal, preklimakteriális nők alsó végtagra lokalizált melanomája esetén a legnagyobb az esély a tünetmentességre, míg idős férfiak középvonali elhelyezkedésű daganatainál legkedvezőtlenebb a túlélési esély.
A szöveti faktorok közül a daganatnak a bőr anatómiai rétegeihez viszonyított inváziós mélysége, illetve a mm-ben kifejezett maximális vastagsága utal a tumor invazív készségére, előrehaladottságára. A prognózist lényegesen befolyásolja fentieken kívül az ulceráció jelenléte, a mitózisszám, mikrometasztázisok jelenléte. Potenciális metasztázisképzésre utal, ha a melanoma vertikális növekedési fázisban van.
Több, 13 melanoma centrum adatbázisát alapul véve, 17600 kezelés nélküli melanomás beteg klinikai és patológiai paramétereit elemezve a legerősebb független, a túlélési valószínűséget befolyásoló paraméternek a primer melanoma maximális tumorvastagsága (Breslow szerint), a kifekélyesedés jelenléte, valamint a nyirokcsomók metasztatikus érintettsége maradt.
Az analízis eredményeire épül a melanoma új stádium besorolási rendszere. (Balch, 2001)

1.6. A daganat makroszkópos kiterjedése, a helyi és a távoli metasztázisok léte és mérete, kiindulási hely (TNM)
2002. januárban lépett életbe a melanoma legújabb stádiumbeosztása. Az alábbiakban összefoglaljuk a rendszerben megjelenő új elemeket.

- A primer melanoma legfontosabb jellemzője a maximális tumorvastagságon (Breslow) kívül az exulceráció jelenléte vagy hiánya lett. Az inváziós mélység (Clark szint) jelentősége háttérbe került, de nem tűnt el, hisz a T1 kategóriában továbbra is besorolási tényező maradt. A T kategóriák leegyszerűsödtek, a tört számokat felcserélték (1,0, 2,0 és 4,0 mm)
- A metasztatikus nyirokcsomók száma vált meghatározóvá az érintett nyirokcsomók mérete helyett. Az N kategóriában hangsúlyossá válik az érintettség mikszoszkópikus (klinikailag okkult) vagy makroszkópos jellege (klinikailag észlelhető).
- A távoli metasztázis helye szerint három M kategória különül el és figyelembe veszik a szérum LDH (laktat dehidrogenáz) szintjét.
- Az exulceráció jelenléte a primer melanomán mind az I, II és III. stádiumban súlyosbító tényező, a beteget felsőbb kategóriába, rosszabb prognózisú csoportba sorolja.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- A szatellita a primer melanoma környékén, valamint az in transit metasztázis azonos súlyú besorolási entitássá vált, egységesen intralymphatikus metasztázisnak minősülnek. Annak megfelelően, hogy önállóan, vagy nyirokcsomó metasztázissal együtt fordulnak elő, IIIB vagy IIIC stádiumot jelentenek.
- Az intraoperatív nyirokelfolyás vizsgálata és az őrszem (sentinel) nyirokcsomó feldolgozásából nyert információ a klinikai és patológiai staging része.

A legfontosabb különbséget a klinikai és patológiai besorolás között a régionális nyirokcsomók státuszának felmérése jelenti; klinikai/ radiológiai vagy patológiai vizsgálaton alapul.

1.6.1. TNM klinikai klasszifikáció

A klinikai osztályozás a primer melanoma komplett excizióját és szöveti feldolgozását (microstaging) követő régionális nyirokcsomó, avagy távoli áttétek kimutatására irányuló klinikai képalkotó és laboratóriumi vizsgálatokra alapul.

A melanoma stádiumbeosztásának jellegzetessége, hogy a klinikai stádiumbeosztásnak is osztályozó elemévé válnak a primer tumor szöveti elemzéséből adódó paraméterek, mint mm-ben kifejezett maximális tumorvastagság, ulceráció és inváziós mélység. A klinikai I. és II. stádium a fentebb felsorolt paraméterekre épülve azokat a betegeket foglalja magában, ahol nincs bizonyíték régionális vagy távoli áttét jelenlétére.

A III. stádium lokorégionális érintettségre utal. Azokat a betegeket jelenti, akiknek klinikai vizsgálattal vagy képalkotó eljárással a régionális nyirokcsomókban vagy a nyirokutakban, satellitaként, illetve in transit lokalizációban demonstrálható áttét. A III. stádiumban nem különítenek el alcsoportokat, tekintettel az érintett nyirokcsomók számának a klinikai vizsgálatból adódó meghatározási nehézségeire.

Klinikai IV stádium jelöli azt az állapotot, mikor távoli, bármely lokalizációban kimutatható metasztázis.

Primer tumor (T)

TX	Primer tumor nem értékelhető (pl. próbakimetszés, regresszió miatt).
T0	Primer tumor nem mutatható ki.
Tis	Melanoma in situ

pT - A tumor kiterjedésének megállapítása excísio után szövettani vizsgálattal történik.

A melanoma malignum pT klasszifikációjának alapja:

- A tumor vastagsága (Breslow)
- Szöveti exulceráció jelenléte vagy hiánya
- A Clark-szint szerinti infiltráció

pT1	A tumor nem vastagabb 1 mm-nél pT1a: <=1,0 mm, nincs ulceráció (Clark II-III) pT1b: <=1,0 mm, ulceráció jelenléte és/vagy infiltrálja a dermist vagy subcutist (Clark-szint IV-V.)
pT2	A tumor vastagsága 1,01-2 mm közötti pT2a: nincs ulceráció pT2b: ulceráció jelenléte
pT3	A tumorvastagság 2,01-4,0 mm között pT3a: nincs ulceráció, pT3b: ulceráció jelenléte
pT4	A tumorvastagság a 4 mm-t meghaladja pT4a: nincs ulceráció, pT4b: ulceráció jelenléte

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

N klasszifikáció a régionális nyirokcsomók állapotára épül

A pN kategóriák az N klinikai kategóriákkal egyezők, illetve az őrszem biopszia szövettani leletére épülnek.

N	Regionális nyirokcsomók
Nx	Regionális nyirokcsomóáttét nem ítélhető meg (pl. korábbi nyirokcsomó eltávolítás történt)
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	1 regionális nyirokcsomó
N1a	Klinikailag okkult (mikrometasztázis)
N1b	Klinikailag észlelhető áttét (makrometasztázis)
N2	2-3 nyirokcsomó
N2a	Klinikailag okkult (mikrometasztázis)
N2b	Klinikailag észlelhető áttét (makrometasztázis)
N2c	In transit/ satellita(k) nyirokcsomó metasztázis **nélkül**
N3	4 vagy több régionális nyirokcsomó, vagy áttét konglomerátum, vagy N2c+ nyirokcsomó metasztázis

M klasszifikáció

Mx	Távoli áttét nem ítélhető meg
M0	Nincs kimutatható távoli áttét
M1a	Távoli cután, subcután, nyirokcsomó metasztázis
M1b	Tüdő metasztázis
M1c	Visceralis metasztázis bárhol+ emelkedett LDH szint

pM-távoli áttétek

Az új beosztás figyelembe veszi az áttét helyét, elkülöníti az ún. lágyrész metasztázist (bőr, illetve nyirokcsomók), a tüdő-metasztázist, valamint figyelembe veszi a szérum LDH szintet.

1.6.2. A melanoma malignum stádiumbeosztása

Azok a betegek, akiknek nincs kimutatható régionális vagy távoli áttétük (klinikailag vagy patológiailag) két stádiumba sorolhatók. Az I. stádiumba kerülteknél alacsony a kockázat az áttét kialakulására, illetve a melanomából eredő mortalitásra. A II. stádium a közepes kockázatú betegeket jelenti. Míg a klinikai III. stádiumot a benne rejlő állapotfelmérési pontatlanságra nem osztják alcsoportokra, addig a patológiai III. stádium prognosztikai szempontból heterogén, különböző rizikójú alcsoportokat foglal magában. IIIA stádiumba sorolt betegeknek 1-3 mikroszkópikus nyirokcsomó áttétük lehet nem kifekélyesedő primer melanomából kiindulóan. Közepes kockázatúak a távoli áttét kialakulása és a melanoma mortalitás tekintetében.

A IIIB stádium jelenti a magas kockázatot a távoli áttét és mortalitás szempontjából. Az ide sorolt betegeknek vagy nem kifekélyesedő melanomához társuló 1-3 makroszkópikus nyirokcsomó áttétük volt, vagy ulcerált primer melanomához kapcsolódóan 1-3 mikroszkópikus nyirokcsomó áttétük, avagy nyirokcsomó érintettség nélkül intralymphatikus áttétük. A fennmaradó IIIC képviseli az igen magas rizikójú csoportot a távoli áttét kialakulása és mortalitás szempontjából.

A IV. stádiumban alcsoportokat nem különítenek el, annak ellenére, hogy jelölik az áttét egyes lokalizációját, illetve figyelembe veszik a szérum LDH szintet.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A patológiai stádiumbeosztás (pTNM) megkívánja a nyirokcsomó szövettani feldolgozását, részleges vagy teljes lymphadenectomia alapján. Kivételt jelent a 0 stádium (in situ melanoma) avagy IA stádium (1 mm vagy alatti tumorvastagság, Clark II-III, ulceráció nélkül).

I. stádium	**IA**	pT1a	N0	M0
	IB	pT1b	N0	M0
		pT2a	N0	M0
II. stádium	**IIA**	pT2b	N0	M0
		pT3a	N0	M0
	IIB	T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
	IIC	T4b	N0	M0
III. stádium	**IIIA**	pT1-4a	N1a	M0
		pT1-4a	N2a	M0
	IIIB	pT1-4b	N1a	M0
		T1-4b	N2a	M0
		T1-4a	N1b	M0
		T1-4a	N2b	M0
		T1-4a/b	N2c	M0
	IIIC	pT1-4b	N1b	M0
		T1-4b	N2b	M0
		Bármely T	N3	M0
IV. stádium	bármely	PT	bármely N	M1

II. Diagnosztika

2. Diagnosztikai teendők

Csak a lokalizált daganat kezelésétől várható teljes gyógyulás, vagyis az eredményes terápia alapfeltétele a melanoma felismerése, azonosítása és eliminálása a korai tumorfejlődési szakaszban.

2.1. Diagnosztikus algoritmus a kivizsgálás során

A klinikai diagnózis makromorfológiai jelek analízisén alapul. Egyéb daganatoktól eltérően, az igénybe vehető diagnosztikus eszközök gyakorlati értéke csekély, iránydiagnózis felállításában döntő a vizsgáló személyes, vizuális tapasztalata, differenciál diagnosztikus jártassága.

A magasszintű diagnosztikus pontosság elsősorban onkodermatológustól várható el, ezért melanoma gyanúja esetén, a megfelelő terápia megtervezéséhez elengedhetetlen szakvéleménye.

2.1.1. Anamnesztikus adatok

Az anamnézis felvétele irányuljon a rizikótényezők felmérésére, valamint tájékozódjon a daganat várható biológiai viselkedéséről.

- melanoma előfordulása vérrokonnál
- megelőző melanoma
- gyermekkori napégések
- napfényre adott reakció (mindig leég, rögtön barnul stb.)
- trópusi tartózkodás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- a tumor ép bőrön vagy megelőzően fennálló pigmentált képleten alakult ki
- a kialakulás üteme
- kisérő szubjektív panaszok
- a beteg általános állapota (fizikai, pszychés, immun, illetve hormonális status) a daganat kialakulásának idején

2.1.2. Fizikális vizsgálat
- kültakaró teljes megtekintése (különös tekintettel a rejtett régiókra, hajas fejbőr, genito-analis régió, talp, lábujjköz stb.)
- a bőrtípus megállapítása
- a pigmentált képletek azonosítása, leírása, számbavétele (ephelis, lentigo, naevusok típusos, vagy atípusos megjelenése)
- elvezető nyirokrégió áttapintása, az esetleges in transit metasztázisok felderítése

2.1.3. Makromorfológiai leírás
- lokalizáció (a testtájék pontos jelölése az után követés segítésére)
- nagyság (két legnagyobb átmérő), bőrfelszínhez való viszonya
- színe (multicolorizáltság esetén az árnyalatok)
- szél (szabálytalanság, élesen elkülönül, szálkázott stb)
- hámérintettség fennállása (hámlás, hyperkeratosis, erosio, exulceráció)
- környezet (pigmentfoltok, gyulladásos udvar, depigmentáció)

2.1.4. Dermatoscopos analízis
Speciális eszközt (dermatoscóp) és felkészültséget igénylő vizsgálati módszer. Betekintést enged a hám és dermis felső részének felépitésébe. A melanocyter léziók felismeréséhez óriási segitséget ad annak, aki felkészült a dermatoscóp által közvetitett strukturális jelrendszer értelmezésében. Több algoritmus segiti az értékelést.
Atípusos klinikai kép alapján, mikor a vizuális analízis alapján csak a melanoma gyanúja tartható fenn (pl. teljesen amelanotikus tumor esetében) az alábbi lehetőségek vehetők igénybe a diagnózis pontosításához.

2.1.5. In toto excízió
szövettani feldolgozás, hisztokémiai vizsgálatok elvégzéséhez

2.1.6. Részleges excízió
Kerülendő, mert lehetetlenné teszi a későbbiekben a staginghez elengedhetetlen paraméterek megadását. Igénybe vehető subunguális, illetve egyéb, funkcionálisan kényes lokalizációkban, mikor a téves diagnózis következtében a felesleges csonkolás, mutiláció esélye fennáll.
Ha elkerülhetetlen, fontos a precíz dokumentáció, foto, melyen feltüntetik a kimetszésre kerülő legmélyebbnek tartott és legjellemzőbb részletet.

2.1.7. Aspirációs és/vagy imprint cytológia
Primer melanoma diagnózisában az értékét korlátozza, hogy az atípusos klinikai megjelenés hátterében aspecifikus sejtkép áll, nem ad információt a melanomára patognosztikus architektúráról.
Lehetőség nyílik viszont magas szenzitivitású és/vagy specifitású hisztokémiai vizsgálatokra (pl. HMB 45, S-100, Melan-A stb). Az imprint cytológia az egészében exulcerált amelanotikus tumornál nyújthat segitséget.
Az aspirációs cytológia nélkülözhetetlen a kevés makromorfológiai információt hordozó, subcután daganatoknál, nyirokcsomó áttétek gyanújánál, illetve egyéb képalkotó eljárásokkal kimutatott suspect képletnél.
A negatív lelet nem altathatja el a klinikai gyanút, vagy megismétlése, vagy az elváltozás diagnosztikus célú kimetszése indokolt.

2.1.8. Staging vizsgálatok
A staging vizsgálatok során a mellkas CT sz.e., az elváltozás lokalizációjától függően kiegészítve hasi és kismedencei CT-vel vagy MRI-vel. (Aloia, 2006) A fej-nyak kiindulású melanománál a nyaki CT vagy MRI indokolt. Klinikai tünet alapján a legérzékenyebb képalkotó vizsgálat célzott igénybevétele ajánlott. (CT, MR vagy PET/CT)
A követés során, a melanoma stádiumától függően javasoltak a vizsgálatok. Alacsony tumor stádiumnál a regionális nyirok régió UH vizsgálata, mellkas röntgen és hasi UH jön szóba. Oculáris melanománál különös figyelemet kell szentelni a májra, elsődlegesen MR-rel kell vizsgálni. Anogenitalis, gluteális lokalizációnál a kismedence MRI vizsgálata félévente indokolt. Az agyi vizsgálatoknál az MRI-t kell előtérbe helyezni. A mellkas vizsgálatában figyelembe kell venni a CT nagyobb érzékenységét és pontosságát. Törzs és végtag melanomáknál a régio UH vizsgálata szükséges.
Javasolt még: lymphoscintigráfia
- a daganat drenáló nyirokregióinak felderítése törzsi melanomák esetén
- a nyirokregió első drenáló nyirokcsomójának (sentinel node) megjelenítése, illetve lokalizálása az intraoperatív detektálás számára (valamennyi tumorlokalizációban).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.9. Patológiai vizsgálatok

2.1.9.1. Primer melanoma

A szövettani vizsgálatnak ki kell terjedni a teljes specimen vizsgálatára. A diagnózison kívül, mely tartalmazza a melanoma szöveti típus megjelölését, nyilatkoznia a kimetszés biztonságáról, a szélek daganatmentességéről.

A melanoma stádiumbeosztásának alapját képező Breslow szerint mért maximális tumorvastagság, ulceráció megléte vagy hiánya, valamint a Clark féle inváziós mélység a hisztológiai lelet alapkövetelménye.

Maximális tumorvastagság (Breslow)

A sratum granulosum és a melanoma legmélyebben infiltráló részletének távolsága mikrométerrel lemérve, mm-ben kifejezve.

Ulceráció

Az epidermis folytonosságának eltűnése

Inváziós mélység (Clark szint)

A melanoma fiziológiásan a hám basalis rétegében elhelyezkedő melanocytákból indul ki. A Clark szint megadja a tumoros infiltrátum kiterjedését, a bőr anatómiai rétegeihez viszonyítva.

Clark I	in situ melanoma, intraepidermalis tumorinfiltráció, a basalmembránt nem töri át. Szinonimák: lentigo maligna, melanosis circumscripta Dubreuilh
Clark II	a tumorsejtek megjelennek a papilláris dermisben
Clark III	a daganat kitölti a papilláris dermist
Clark IV	a melanoma a reticularis dermist eléri
Clark V	az infiltráció meghaladja a dermist, a subcutisban megjelenik a daganat

Egyéb prognosztikus értékű hisztológiai paraméterek

- növekedési fázis (radiális, verticalis)
- mitotikus index (mm²-kénti oszló sejt)
- lymphocytás infiltrátum jelenléte, mértéke a tumor körül
- mikrometasztázisok jelenléte
- regressziós jelek

További hasznos információt hordozó elemek a szövettani leírásban: perineurális terjedés, vasculáris inváció, előzetes naevus jelenléte, az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok (S100, HMB-45. Melan A stb), a biztonsági zóna

A jelenleg prognosztikailag relevánsnak elfogadott hisztopatológiai altipusok:

Melanoma in situ, szuperficiálisan terjedő melanoma(SSM), noduláris melanoma (NM), lentigo maligna melanoma (LMM), akralis lentiginozus melanoma (ALM), desm oplasztikus melanoma, epitheloid sejtes melanoma, orsósejtes melanoma, ballon sejtes melanoma, malignus kék naevus, óriás pigmentált naevusban kialakult melanoma

2.1.9.2. Sentinel nyirokcsomók szövettani vizsgálata

Formalinban fixált parafinba ágyazott anyagból készült sorozatmetszetek, haematoxilin-eosin festés, kiegészítve immunhisztokémiai vizsgálatokkal (S-100 protein, HMB-45, Melan A)

2.1.9.3. Régionális nyirokcsomók leírása

A szakma szabályai szerint elvégzett régionális blockdisszekció anyagának szövettani értékelésében az összes eltávolított nyirokcsomó számán kívül meg kell adni a metasztikusan érintett nyirokcsomók számát, valamint az extranodális terjedés tényét is.

2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során

A melanoma nagy metasztatizáló hajlama miatt a primer melanoma eltávolítása és az adjuváns kezelés befejezése után is elengedhetetlen a betegek hosszú, 15-20 éves követése, amennyiben a primer tumor szöveti faktorai magas rizikóra utalnak (Clark IV-V, 4 mm feletti tumorvastagság), illetve az ellenőrzési periódusban történt recidíva. Alacsony rizikójú melanomás betegek ellenőrzését a második melanomára való fokozott hajlam indokolja.

A gondozási ritmus a klinikai és hisztológiai prognosztikus faktorokhoz igazodjon.

Ajánlott gondozási séma:

IA stádium (T1a, tumorvastagság 1mm, vagy ennél kisebb, nincs ulceráció)

Az ellenőrzés akkor szigorúbb, ha regresszós jelek szerepelnek a klinikai és/vagy szöveti leírásban. A gondozás elsődleges célja további melanomák korai felismerése.

	1-2 év	**3 év**	**4-5 év**	**> 5 év**
Fizikális vizsgálat	6 hónap	6	12	12
Laboratórium vizsgálat	12	12	12	12

Nyirokrégió, hasi szervek UH vizsgálata egyedi szempontok alapján

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Stádium IB-IIIA (exulcerált T1 tumor és/vagy Clark IV-V.-től kezdődően, nyirokcsomó mikrometasztázis fennállásáig, T1b-4a, N0-N2a)

	1-2 év	3 év	4-5 év	> 5 év
Fizikális vizsgálat	3	3	6	6
Laboratórium vizsgálat	3	6	6	12
Mellkas röntgen	12	12	12	12
Hasi és régionális UH	6	6-12	6-12	12

Panaszok esetén célzott vizsgálat

Stádium IIIB-IIIC (nyirokcsomó mikrometasztázistól kezdődően lokoregionális metasztázis/ok fennállásáig)

	1-2 év	3 év	4-5 év	> 5 év
Fizikális vizsgálat	3	3	6	6
Laboratórium vizsgálat	3	3	6	6
Mellkas röntgen (CT)	6	6	6	12
Hasi és régionális UH /MR/	6	6	6	12
Gyanú esetén célzott vizsgálat				

A vizsgáló módszer megválasztása a klinikus döntése, mely a kockázati tényezők, a klinikai kép és gyanú mérlegelésén alapul (szükség esetén CT vagy MR vizsgálat végzendő).

Stádium IV., disszeminált betegségben a kontrollok gyakorisága a klinikumtól függ.

2.2.1. Fizikális vizsgálat

A primer tumor műtéti hegének, az elvezető nyirokrégiónak és a nyirokutak bőrének áttapintása.
A beteg bármilyen panaszánál ki kell zárni az esetleges összefüggést melanoma áttét kialakulásával, célzott laboratóriumi, illetve képalkotó eljárással.
Panaszmentes esetben a primer tumor prognosztikus faktorai, lokalizációja alapján történik különböző gyakorisággal, időszakos kontroll.

2.2.2. Képalkotó diagnosztikus eljárások

- mellkas rtg., vagy CT fél-egy évente
- hasi UH, oculáris melanománál különös figyelemmel a májra MR-rel kiegészítve szükség esetén, anogenitalis, gluteális lokalizációnál a kismedencére, félévente
- agyi-nyaki CT, MR
- PET vagy PET/CT vizsgálat jelentőségét a staging-restagingben, illetve magas kockázatú léziók esetén a beteg-követésben (A melanoma malignum mindezen esetekben A-szintű indikációval rendelkezik!)

III. Gyógykezelés

3. A kezelés általános elvei

A melanoma viszonylagos ritkasága, egyedi biológiai tulajdonságai miatt, célszerű már a diagnózis gyanújával olyan intézménybe küldeni a beteget, ahol a kórismézésben, valamint az összes várható daganatos kóresemény kezelésében jártas szakembergárda, illetve a komplex terápiát lehetővé tevő eszköz elérhető.
Már az első klinikai vizsgálat alapján felállítandó terápiás terv.
Mind a téves iránydiagnózis, mind a rosszul felbecsült prognosztikai faktorok hátrányosan befolyásolhatják a beteg kórlefolyását.
A melanoma kórlefolyása klinikailag és prognosztikailag élesen eltérő stádiumra, - *primer lokalizált melanoma*, (I-II) a *régionálisan áttétet adó (III)*, valamint a távoli szerveket érintő, *disszeminált melanoma (IV)* - különül, eltérő terápiás megközelítéssel és lehetőségekkel.

3.1. Sebészi kezelés

3.1.1. A primer, lokalizált melanoma

Kezelésében a sebészeti eltávolítás szükségessége vitathatatlan. *A primer tumor* eltávolítás többnyire helyi érzéstelenítésben kivitelezhető.

Melanoma gyanúja esetén az elváltozás teljes kimetszése javasolt szövettani vizsgálat céljából. A biztonsági udvar az anatómiai régióknak megfelelően 3-5 mm legyen és a kimetszés módja illeszkedjen a további terápiás tervbe. (széles excizió, őrszem biopszia)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Melanoma esetén kerülendő a próbakimetszés, kivéve egyes lokalizációk, ahol a teljes kimetszés csonkolással járna (szemhéj, köröm, kéz-, lábujj, stb) megengedett a teljes vastagságú próbakimetszés, felkészülve a szövettan alapján szükségessé váló definitív műtétre. A próbakimetszésnek a daganat legmélyebb részéből kell történnie. A végleges sebészi exzició biztonsági zónája a melanoma vastagságához igazodik.

A több évtizedes vitát a kérdésről számos randomizált vizsgálat eredménye zárta le.

Eszerint 1 mm vastagság alatt 1 cm-es biztonsági zóna elegendő. *Ib evidencia szint.* 1-2 mm között 1-2 cm *(Ib evidencia*), míg 2 mm feletti vastagságnál 2 cm javasolt. (*Evidencia szint Ib*) (Veronesi, 1991, Balch 1993)

In situ melanoma esetén gyakorlati megfigyelések arra utalnak, hogy 5 mm-es biztonsági zónával már tumormentes széleket lehet biztositani. *Evidencia szint III*

Melanoma esetében a lokalis kiújulás aránya magas. Ugyanakkor a folyamatot nem a sebészi zóna nagysága, hanem a tumor vastagságával jellemezhető tumoros progresszió előrehaladottsága határozza meg. A lokalis recidívák kialakulását a széles exzició csökkenti, de a túlélést nem befolyásolja. A melanoma kezdeti, még lokalisan proliferáló növekedési fázisában a lokalizált tumor kimetszése után maradhatnak reziduális tumorsejtek. Mindezek miatt szükséges a WHO által javasolt biztonsági zóna pontos betartása.

Tumor mélység	**Biztonsági zóna**
In situ	0,5 cm
<1 mm	1 cm
1-2 mm	1 cm
2-4 mm	2 cm
>4 mm	2 cm

A primer melanoma fej-nyaki lokalizációja speciális szakmai megközelitést kiván!!

A primer melanoma eltávolítása dermatoonkológiában jártas bőrgyógyász véleménye alapján megfelelő szövettani háttérrel rendelkező, a beteg további sebészeti ellátását biztosítani tudó sebészeten történjen, meghatározott biztonsági zónával, fasciáig terjedően.

Bizonytalan klinikai diagnózis esetén in toto excízió javasolt, majd a diagnózis szövettani verifikálását követően, a paraméterek alapján történjen, 4 héten belül a definitív műtét, megfelelő biztonsági zónával.

Lentigo maligna kérdéses operabilitása estén a sugárterápia alternatív lehetőség.

Bizonyos anatómiai szituációkban fentiekben részletezett elvek nem, vagy alig kivitelezhetők.

Subunguális melanoma esetében az amputáció az izület feletti csont magasságában történik. Csonkoló műtét csak klinikailag egyértelmű diagnózis alapján indokolt. Bizonytalanság esetén szövettani verifikálás indokolt előzetesen, vagy intraoperatíve.

A daganat onkológiai határainak kijelölése és ép széllel történő eltávolítása után kerülhet sor a hiányzó szövetek pótlására. Szövettani vizsgálattal meg kell győződni a daganat teljes eltávolításáról. A daganat maradéktalan eltávolítása után, a funkcionális anatómiai tartófunkció, izomműködés csökkenés vagy kiesés helyreállítható. A szövethiány pótolásakor törekedni kell a daganat eltávolításakor keletkezett esztétikai torzulás csökkentésére vagy megszüntetésére.

A daganat eltávolítása után keletkező szövethiány pótlása különböző módszerekkel történhet:

- sebzárás primer varrattal
- bőr szabad átültetéssel
- helyi-, távoli- valamint mikrosebészeti lebenyekkel
- környező szövetek megnyújtásával.

A helyreállító műtét elvégezhető a daganat eltávolítása után azonnal vagy később, választott időben. Törekedni kell arra, hogy a helyreállító műtét az eredetihez hasonló funkcionális és esztétikai értékű állapotot hozzon létre. A szövetpótlás során, az adóhelyen keletkező esztétikai torzulást, működészavart a legcsekélyebb mértékűvé kell tenni.

Kiújulásra hajlamos daganatok esetén, a tumor eltávolításakor, a funkcionális és esztétikai szempontból kedvezőbb lebenyek helyett, a daganat korai kiújulásának felismerése érdekében bőr szabad átültetés végezhető. Helyi daganat kiújulás és távoli áttét mentesség esetén, onkológiai szempontból indokolt időtartam (minimum egy év) eltelte után a végleges helyreállító műtét elvégezhető.

Amennyiben a primer melanoma eltávolítása technikailag nem valósítható meg, vagy aránytalanul súlyos deformitást eredményezne (arc, talp) a daganat legmélyebb részletének exzicióját és verifikálását követően, a reziduum sugárkezelése javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.2. A nyirokrégió sebészete

Az őrszem vagy sentinel nyirokcsomó biopsziája és vizsgálata részévé vált a melanoma legújabb, 2002 óta elfogadott stadiumbeosztásának.

A lymphoscintigrafia során ábrázolódott és a primer tumor eltávolítása során peritumoralisan injiciált, vitalis festékkel jelzett őrszem nyirokcsomó célzott felkeresése és hisztológiai feldolgozása alapján születik döntés a blockdisszekcióról, melyet csak abban az esetben végeznek el, ha a feldolgozott nyirokcsomó tartalmaz mikrometasztázist.

Az új sebészi módszer vitathatatlan előnye, hogy megkíméli a betegeket a feleslegesen végzett profilaktikus block-disszekciótól, lehetőséget ad a stagingre, nem marad bizonytalanság a nyirokcsomók állapotát illetően. (*Ia evidencia* Paek, Cancer 2007)

A szövettani feldolgozás során már néhány sejtből álló daganatos mikrometasztázist is kimutatnak a fentebb részletezett metodikával.

A melanoma legjelentősebb prognosztikai tényezőjének tekintjük jelenleg, hogy az ún. őrszem nyirokcsomó tartalmaz e melanoma átétet vagy sem. (*Ib evidencia szint).* Szignifikáns különbség mutatkozott a sentinel negativ és pozitiv betegek melanomával összefüggő túlélésében. (I*a evidencia szint Johnson, 2006, Morton 2006)*

Helyes, ha a primer daganat eltávolítása és az őrszemnyirokcsomó biopszia között 4-6 hete várunk, mert ezzel megelőzhetjük , hogy a primer tumor eltávolításával egyidejűleg a tumor és nyirokrégió között haladó, az ún. intransit tumorsejtek, a műtétet követően érve el a régiót, később manifesztálódó áttét kiindulásául szolgáljanak. III *evidencia szint*

Jelenlegi gyakorlat szerint igazolt őrszem metasztázist követően blockdisszekció történik. Ha több régióban is mutatkozik érintettség, több régiós disszekcióra nem kerül sor. Ha a lymphoscintigráfia mély testüregi (retroperitoneális, mediastinális) elvezetést mutat, onnan *nem* történik meg az őrszemnyirokcsomó eltávolítása.

Jelenleg még folyamatban levő klinikai tanulmány arra keresi a választ, hogy mikroszkópikus áttét esetén végzett blockdisszekciónak van e kedvező hatása a túlélésre.

A nyirokelvezetés vizsgálata, az őrszem biopszia indikációja

- az 1 mm-nél vastagabb, 1-4 mm közötti primer melanoma
- 1 mm vastagság alatt csak egyidejű ulceráció, és/vagy Clark IV-V. szint, vagy kifejezett regresszió mellett
- 4 mm felett, ulceráció nélkül, vitatott a szükségessége

Emellett jelentősége, hogy kiválasztja azokat, akiknél a régionális disszekciót el kell végezni. Az esetek kb. 20%-ában a disszekátumban további áttétes nyirokcsomókat lehet kimutatni.

A megfelelően radikális disszekciót az eltávolított és patológiailag feldolgozott nyirokcsomók száma támasztja alá. Az inguinában ez legalább 10, az axillában minimum 15, míg a nyakon 15 nyirokcsomót jelent.

Monolokalizált, azaz klinikailag csak egy nyirokrégiót érintő - cytológiával alátámasztott - metasztázis esetén a nyirok-régió blockdisszekciója javasolt, több régiót érintő metasztázis esetén a sebészet szerepe háttérbe kerül.

Hónalji disszekció az I.II és III.szintű nyirokcsomók komplett exstirpációját jelenti.

Az inguinális régióban ún. superficiális disszekciót követően 5-25%-ban régionális recidivát várhatunk, ezért radikális inguinális disszekció a korrekt eljárás.

A mély inguinális nyirokcsomók exstirpációjának, az ileo-inguinális blockdisszekciónak indikációja vitatottabb. Sokan a Cloquet csomó tumoros érintettségét tartják indoknak az elvégzéséhez, mások három superficiális nyirokcsomó áttét jelenléte alapján terjesztik ki a műtétet. (*III Evidencia szint /Shen, 2000, Cancer J/)*

Az eljárás alapfeltétele korszerű izotóp laboratórium és jól működő patho-diagnosztikus háttér.

3.2. Sugárterápia

Konvencionális frakcionálással (2 Gy/nap) az összdózis általában 50-60 Gy, és +/- 10-20 Gy boost a maradék tumorra. Az optimális frakcionálás nincs meghatározva. A hypofrakcionálást (6 Gy/frakció, két kezelés hetente, összesen 30 Gy) a betegek általában jól tolerálják (III evidencia).

3.2.1 Primer sugárkezelés

Az in situ melanomát műtéttel kell gyógyítani. Nagy kiterjedésű, biztonsággal nem eltávolítható elváltozás (fej-nyak) besugárzással kezelhető. Ajánlott dózis 60 Gy (hagyományos frakcionálással). A kiújulás gyakorisága 7-10% (III. evidencia).

3.2.2. Adjuváns sugárkezelés

a) Lokális

1. A primer tumor eltávolítása makroszkóposan nem volt teljes, és reexcizió nem történt
2. Mikroszkóposan daganat maradt vissza, és ismételt kimetszés nem történt

Ajánlott dózis: 30x2 Gy (III-IV evidencia).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

b) Regionális
Nyirokcsomó disszekció után javasolt a sugárkezelés, ha három vagy több nyirokcsomóban volt áttét, az áttétes nyirokcsomó nagysága legalább 3 cm, az áttét a nyirokcsomó tokját áttörte, áttétes nyirokcsomó maradhatott vissza.
Ajánlott dózis: 25x2 Gy, vagy 20x2,4 Gy (II-III evidencia).

3.3.3. Recidíva sugárkezelése
Lokális recidíva - szatelliták, in-transit recidíva: ajánlott dózis 30x2 Gy, vagy 10x3 Gy palliatív kezelés, a betegség kiterjedése és a beteg állapota szerint (III evidencia).
Regionális recidíva: nem operálható elváltozás, dózis mint előbb. Disszekció után 25x2 Gy (Level III evidencia)

3.3.4. Távoli áttét sugárkezelése
A palliatív dózis általában 10x3 Gy (III evidencia).
Agyi áttét: 1-2 góc (< 4 cm), stereotaxiás besugárzás, 20-25 Gy; Multiplex áttét: egészkoponya besugárzás: 10-13x2 Gy; Temozolomide és szinkron koponya sugárkezelés a túlélést meghosszabbíthatja nem operálható áttétek esetében (III evidencia).
Szem - orbitális áttét, beteg általános állapota jó, 25x2 Gy, szemlencsekíméléssel.
Mediastinalis áttét: 10x3 Gy.
Csont áttét: 10x3 Gy.

3.3. Kemoterápia

3.3.1. Monokemoterápia
A legáltalánosabban használt, mindmáig a leghatásosabbnak tartható szer a *DTIC* (dacarbazine). 15-25%-os a response rate-je, elsősorban a bőr, nyirokcsomók és tüdő áttétek reagálnak, míg legkevésbé a máj, csont és agy áttétei. /Serrone L J Exp Clin Cancer Res 19:21-34. 2000.)
Általános alkalmazása a 4 hetente ismétlődő 5 napos ciklus, 250 mg/m2 adagolásban. Ambulánsan is tolerálható, lökésben, antiemetikummal együtt, 850 mg/m² dózisban.
A *nitrosourea* csoportot lipid oldékonysága miatt nagy elvárással alkalmazták agyi áttétek kezelésében, azonban a reakciós ráta 8-10% között van. Egyedül a fotemustine eredményezett 20%-ban mérhető csökkenést az agyi áttéteknél. (*II. evidencia*, Avril 2004)
Használatos még monoterápiában a *ciszplatin* 50-100 mg/m² adagolásban, rokonvegyülete a carboplatin kevesebb mellékhatással járó, bizonyíthatóan aktív szer a melanoma kezelésében.

3.3.2. Polykemoterápia
Számos kombináció alkalmazása terjedt el, a teljesség igénye nélkül említjük meg a leggyakrabban alkalmazott kombinációs sémákat. (Eigentler TK: Lancet Oncol 4:748-59.2003.)
Az ún. BOLD séma szerinti kombináció bázisvegyülete szintén a dakarbazin, melyet 5 napon át, 200 mg/m^2 dózisban adnak, kiegészítve Vincristinnal, CCNU-val (BiCNU), illetve Bleomycinnel.
Jó response rate érhető el a Darmouth sémával (ciszplatin, DTIC, BiCNU és tamoxifen), interferon-interleukin kombinációjával vagy anélkül. (*Evidencia II.* / Chapman 1999., Legha 1998./)
Az interferonnal való kombináció valamennyi séma esetében szóbajön.

3.4.Immunterápia

3.4.1. Interferon
Jelenleg az egyetlen hatásosnak tartott adjuváns szer melanoma kezelésében az interferon-α, melynek immunmoduláló és a direkt antiproliferatív hatása jelenti a reményt keltő terápiás aktívitást.
Az interferon alfa (-2a és -2b) szignifikáns terápiás hatása prospektív, randomizált vizsgálatokban bizonyítást nyert, mégis a kezelendő betegcsoport kiválasztása, a dozírozás és a kezelés időtartama a mai napig vitatott.
>1,5 mm-nél vastagabb primer tumor esetén (II A felett) az alacsony dózisú interferon javasolható (heti 3x3ME max. 18 hónapig). Ezen kezelés mellett nőtt a tünetmentes túlélés *(II. bizonyíték szint)*. Nyirokcsomó áttét esetén a sebészi ellátást követően magas dózisú interferon adása mellett észlelték a túlélés szignifikáns javulását. A kezelés csak abban az esetben adható, ha a mellékhatások ellátására a megfelelő háttér biztosítva van, mivel a magas dózis számottevő mellékhatással jár. (*II. bizonyíték szint*. /Eggermont AM, 2005, Grob 1998. Hancock 2004., Pehamberger 1998./)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.5. A választható kezelési eljárások a különböző kliniko-pathológiai szituációhoz igazodva

3.5.1. Primer melanoma

- *In situ melanoma* (lentigo maligna, melanosis circumscripta Dubreuilh)

A klinikai képet szabálytalan alakú, egyenetlen, sokárnyalatú barna-fekete folt alkotja, többnyire solarisan károsodott, atrophiás bőrön.
5 mm biztonsági zónával való sebészi excísió javasolt. A képlet nagy mérete, idős kor esetén felületi besugárzás ajánlott. A besugárzást a képlet legsötétebb részletéből történő szövettani verifikálás előzze meg.

- *Invazív melanoma*

Amennyiben a szabálytalanul pigmentált, melanoma alapos gyanúját keltő képlet tapintás alapján becsült mélysége nem haladja meg az 1 mm-t, elegendő a daganatot 1 cm ép szegéllyel, a subcutisban mélyen vezetett metszéssel eltávolítani. Exulceráció jelenléte esetén a daganatot fokozott rizikójúnak kell tekinteni és a becsült vastagsághoz képest nagyobb biztonsági zónát ajánlott választani.
2 mm felettire becsült inváziós mélység esetén 2 cm-es biztonsági zóna indokolt.
A mélységi terjedés rossz klinikai felbecsülése, illetve téves klinikai diagnózis miatt a biztonsági zóna hiánya reoperációt indokol, vagy a műtéti terület besugárzását.
A kimetszés orientációja lehetőség szerint kövesse a nyirokelfolyás irányát.
A fej-nyaki és akralis lokalizációban található melanomáknál anatómiai adottságok miatt a radikális elv gyakorlati alkalmazása gyakran nem teljesíthető maradéktalanul.
Subungális melanomáknál a distalis ujjperc amputációja, a lábhát, kézhát melanománál pedig az 1-2 cm-es biztonsági zóna alkalmazása ajánlott a vastagsághoz, mint legfontosabb prognosztikai paraméterhez, igazodva.
Diagnosztikus bizonytalanság esetén az elváltozás 2-3 mm-es szegéllyel való eltávolítása indokolt, lehetőség szerint abban az intézetben, ahol szükség esetén a műtét kiterjesztését, vagy a tumorágy besugárzását elvégzik. Nagy kiterjedésű daganatnál, vagy kényes lokalizációkban (szemhéj, köröm alatt, talp stb.) diagnosztikus kétség esetén semmi nem indokolja a hisztológiai célú próbakimetszés halogatását, mely segíti a szövettan ismeretében az adequát terápia megválasztását, minimalizálja a téves kórisme alapján végzett mutiláció esélyét.

A primer melanoma szöveti verifikálását, a prognosztikai paraméterek megismerését követően adjuváns interferon kezelés beállítása jön szóba.
1 mm vastagság felett a sentinel nyirokcsomó felkeresése és vizsgálata alapján indikálandó a régió sebészi ellátása.
Primer melanoma gyanúja esetén indokolt a tervezett műtét előtt kivizsgálás távoli áttét kizárása céljából.
A sebészeti radikalitás mértéke fordítottan aránylik a daganat kiterjedtségéhez.

3.5.2. Relapsus kezelése

3.5.2.1. Lokoregionális kiújulás

- Lokalis recidíva hátterében lehet reziduális daganat, melyre elsősorban akkor kell gondolni, ha a sebészi kimetszés nem volt kellően radikális. Radikális eltávolítást követően kialakult lokalis recidíva forrása feltételezhetően mikrometasztázis, ekkor valószínű egyéb lokalizációban is relapsus. Ismételt kimetszés lokalis irradiációval kiegészítve ajánlott.
- In transit metasztázisok jelentik a legfőbb indikációs területét a *izolált végtagperfúziónak*.

Leggyakrabban melphalant adagolnak, a nagyfokú toxicitás miatt azonban csak arra specializált intézetekben végzik.
Az intraarteriálisan alkalmazott kemoterápia (melphalan, anthracyclinek, cis-platin) a szisztémás toxikus mellékhatások minimalizálása mellett, reagáló esetekben hosszú tünetmentességet, vagy tolerálható tüneteket biztosít.
A kisméretű, kután in transit metastázisok kezelésében a cryoterápia, laser jelenthet átmeneti segítséget. Ugyancsak elérhető átmeneti tünetmentesség intralézionális interferon, kemoterápia, valamint radioterápia alkalmazásával is.

- Régionális nyirokcsomó áttét kezelése

A régióban manifesztálódó áttét esetén átlagosan 70% körüli gyakoriságban lehet számolni egyidejű, subklinikus távoli metasztázis fennállásával.
A kivizsgálás során daganatmentesnek tartott betegnél is mérlegelhető a régionális disszekció mellett szisztémás kezelés (kemo, kemoimmunth.) bevezetése.
Postoperatív sugárterápia mérlegelendő, azonban több nyirokcsomó érintettsége, és/vagy a tokot nem respektáló daganat kiterjedés esetén mindenképpen ajánlott.
Inoperábilis nyirokcsomó metasztázis és/vagy távoli áttét egyidejű jelenléte esetén a kemoterápiáé a vezető szerep. Ha a beteg nem kapott korábban kemoterápiát célszerű DTIC monokemoterápiával indítani. A hatástalanság indokolja a polykemoterápia bevezetését, myelosupresszióra utaló jelek hiányában immunterápiával kombináltan. A lokalis tumorkontroll fontos eszköze a sugárterápia.
A kemoterápia mellett operábilissá vált, izolált régionális áttét esetén ismét mérlegelendő a disszekció indikálása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.5.2.2. Távoli metasztázis kezelési lehetőségei

A metasztatizáló melanoma gyógyulási esélyei minimálisak, szórványos 2 éves túlélés érhető el. A túlélési idő és az életminőség függ az áttétek számától és lokalizációjától, valamint az általános állapottól.

Fontos mérlegelendő szempont a várható előny és a mellékhatások aránya. A kezelés indikációjában a várható *hatás mértékén* kivül a kedvező válasz vagy stagnáció *időtartama* és az *életminőség* egyformán jelentősek. Agresszív kezelés bevezetése, vagy folytatása csak a beteg életminőségének tartós, kb. 6 hónapos javulási esélye esetén indokolt.

A terápiás eszköztárból a szisztémás kemoterápiáé a vezető szerep, azonban a különböző áttétes manifesztációknak megfelelően individuális kezelési kombinációknak is helye van.

- cután, subcután, lágyrész metasztázis eseteiben palliatív sugárkezelés és/vagy sebészi excizió izolált vagy tartósan stabilizálódott áttéteknél
- cerebrális áttét

Még disszemináció esetén is különleges terápiás elbírálást igényel, idegsebészeti és sugárterápiás konzilium bevonásával. A metasztázis lokalizációja, száma illetve vitális struktúrákhoz való viszonya alapján alakítható ki a terápiás terv; tumorrezekció, stereotaxiás agyi sugársebészet, teljes agyi besugárzás, vagy ezek kombinációja.

A kemoterápia megválasztásánál fontos szempont a szer lipoidoldékonysága. (fotemustin, temozolamid)

- májmetasztázis

Amennyiben csak a májban mutatható ki áttét, avagy lehet számítani izolált májáttét fennállására (oculáris melanoma eseteiben) racionális kezelési lehetőség az ún. *szelektív kemoterápia*, intrahepatikus kemoterápia, mellyel a kemoterápiás szer magas helyi koncentrációja érhető el, a szisztémás toxicitás minimalizálása mellett. Melanomában az adriablastine, és ciszplatin alkalmazása szokásos.

Az *embolizáció/ kemoembolizáció* alkalmazásának gyakorlatát az a törekvés hívta elő, mely a tumorvascularizációt - a tumornövekedés kritikus tényezőjét - igyekezett blokkolni. A különböző angiographiás technikák, a sebészi ligatura analógiájára, a tumort ellátó arteria elzárására törekednek. A kemoterápiát együtt adagolják az embolizációt kiváltó anyaggal (Lipiodol, Gelaspon) a kezelés kivitelezésére és a szövődménynek elhárítására felkészült centrumokban.

Összefoglalva a melanoma korszerű kezelésének jellegzetességeit, megállapítható, hogy az agresszív kezelések háttérbe szorulnak.

A sebészet elsődlegessége a primer, lokalizált melanoma kezelésében van. A régionális áttét megelőzését az őrszem nyirokcsomó felkeresése és a hisztológiai verifikáláson alapuló szelektív blockdisszekció jelentheti. Az adjuváns interferon alkalmazása az okkult tumorsejtek proliferációjának gátlására és a gazdaszervezet tumorellenes immunválaszának stimulációjára irányul. A távoli áttétek kezelésében előnyt élveznek a kevesebb általános toxicitással járó célzott terápiák (agyi áttét stereotaktikus irradiációja, áttétes szervek kemoembolizációja, végtag szelektív kemokemoterápia).

A melanoma kezelésében is alapvetően fontos onkológiai alapelv, az életminőség javításának, megtartásának igénye a daganat növekedésének fékezése mellett.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Lásd: 2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Aloia TA, Gerschenwald JE, Anndtbacka RH et al: Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patioents with sentinel lymph node positive melanoma. J Clin Oncol 24:2858-2865.2006.
2. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004, 22: 1118.
3. Balch CM., Buzaid AC., Soong SJ. Et al.: Final version of the AJCC on Cancer staging system for cutaneous melanoma . J. Clin. Oncol 19. 3835-3648, 2001
4. Balch MT., Urist MM., Karakousis CP.e t al.: Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1-4mm). Result of a multi-institutional randomized trial. Ann. Surg. 218: 262-267, 1993
5. Ballo MT, Storm EA, Zagars GK et al. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52: 946-72.
6. Ballo MT., Ang KK.: Radiation therapy for malignant melanoma. Surg. Clin. North A. 83: 323-42, 2003 .
7. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L et al: Sun exposure and mortality from melanoma. J Nat Cancer Inst 2005, 97:195.
8. Bramwell V, Bonfill X, Cuzick J et al: Evidence-based oncology.Edit.by Chris Williams BMJ Publishing Group 2003. 467-497.
9. Burmeister BH, Mark-Smithers B, Burmeister E et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma. TROG Study 96.06. Radiother Oncol, 2006, 81: 136-142.
10. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R: Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two steps prognostic indicators of survival. J Clin Oncol 24: 4464-4471.2006.
11. Cascinelli N.: Margin of resection in the management of primary melanoma. Semin. Surg. Oncol. 14: 272-75, 1998
12. Chapman P.B.,,Einhorn .L.H.,, Meyers M.L., Saxman S. et al.: Phase III multicenter surgical randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma J. Clin. Oncol 17: 2745-51, 1999

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

13. Eggermont A.M.M.: The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined . Eur.J. Cancer 37: 2147-53 2001.
14. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, et al.Post surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with satge IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. The Lancet 366:1189-1196. 2005.
15. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C: Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomized clinical trials. Lancet Oncol 2003, 4: 748-59.
16. ESMO minimum clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. Annals of Oncol, 2005, 16 (Suppl. 1): 66-68.
17. Farshad A., Burg G., Panizzon R. et al.: A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. Br. J. Dermatol 146: 1042 -1046, 2002
18. Franco, E.: Chemotherapy of disseminated melanoma with bleomycin, vincristine, CCNU,and DTIC (BOLD regimen). Cancer 63: 1676, 1989.
19. Franco, E.: Chemotherapy of disseminated melanoma with bleomycin, vincristine, CCNU,and DTIC (BOLD regimen). Cancer 63: 1676, 1989.
20. Gaspar ZS, Dawber RP. Treatment of lentigo maligna. Australias J Dermatol 1997, 38: 1-6.
21. Gaudi I., Kásler M.: A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975-2001 között Magyarországon . Magyar Onkológia 46 (4), 291-295. 2005
22. Gaudi I., Kásler M.: Melanomás megbetegedések a Nemzeti Rákregiszter alapján .Magyar Onkológia 47: 13-17, 2003
23. Grob JJ., Dreno B.,de la Salmoniere P.et al.:Randomised trial of interferon alfa-2b as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases . Lancet 351: 1905-1910, 1998 .
24. Hancock BW, Wheatley K, Harris S. et al: Adjuvant interferon in high risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Commitee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose -extended duration interferon alfa-2a in high risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol 2004;22:53-61.
25. Hofmann M, Kiecker F, Wurm R et al. Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. J Neurooncol, 2006, 76: 59-64.
26. Johnson TM, Sondak, Bichakjian, Sabel: The role of snetinel lymph node biopsy for melanoma:Evidence assesment. J AmAcad Derm 54(1):19-27.2006.
27. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. Semin Oncol. 29(3 Suppl 7):18-26, 2002
28. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J. et al: A pooled analyzis of Eastern Coperative Oncology group and Intergrroup trials of adjuvant high dose interferon for melanoma. Clin Cancer res 10: 1670/1677.2004.
29. Legha SS, Ring S, Eton O: Development of biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastin, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1998;16: 1752-59.
30. Lens MB, Dawes M: Interferon alfa therapy for malignant melanoma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol 2002; 20: 1818
31. Lens MB., Dawes M., Newton-Bishop JA.: tumour thickness as predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy . Br. J. Surg. 89: 1223-27, 2002
32. Lens, M.B., Dawes, M.: Interferon Alfa Therapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials .J Clin Oncol 20: 1818, 2002
33. Morton DL, Thompson JF, Cocheóran AJ et al: Sentinel n ode biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 355:1307-1317.2006.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma, 2007, www.nccn.org
35. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM: The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. Cancer, 109: 100- 108. 2007.
36. Punt CJ, Eggermont AM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: news from old and new studies . Ann. Oncol. 13(8):1319-20, 2002 .
37. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET et al. Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery. Cancer, 2004, 101: 825-33.
38. Serrone L, Zeuli M, Sega FM et al:Dacarbazine based chemotherapy for metastatic melanomaÍ: thiry-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 19:21-34. 2000.
39. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al: Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? Cancer J 6:93-97.2000.
40. Stolz W., Riemann A., Cognetta AB et al.: ABCD rule of dermatoscopy:a new practical method for early recognition of malignant melanoma . Eur. J. Dermatol . 4: 521-527, 1994.
41. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 351(10):998-1012.2004.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a nyálmirigy daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Fül-orr-gégészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

Az ellátás valamennyi formájának speciális szempontja a beteg szellemi állapota, illetőleg az akut események (légzési elégtelenség, vérzés) kezelésében, valamint a nyálmirigyek és az arcidegek műtéteiben jártas fejnyak-sebészeti háttér biztosítása.

1.4. A rosszindulatú nyálmirigydaganatok jellemzői

Nincs ismert etiológiai tényező, mindkét nem betegsége.

Nem jellemző a családi halmozódás.

Incidencia Magyarországon 2005-ben:
parotis: férfi: 148, nő: 100 (Nemzeti Rákregiszter)
egyéb nyálmirigy: férfi: 53, nő: 26 (Nemzeti Rákregiszter)

Mortalitás Magyarországon 2005-ben:
parotis: férfi: 21, nő. 13 (Demográfiai Évkönyv)
egyéb nyálmirigy: férfi: 20, nő: 10 (Demográfiai Évkönyv)

Középkorú emberekben alakul ki. Sokszor panaszmentesen a fájdalmatlan tömött csomót veszik észre a nyálmirigyben. Ritkábban idegbénulással, fejfájással, rágási panaszokkal jár.

A nyálmirigy tumorok bonyolult anatómiai viszonyok között foglalnak helyet, viszonylag ritkák, s a szövettan és dignitás szempontjából rendkívül sokrétűek, szövettani dignitásukat nem mindig tudjuk meghatározni a kivizsgálás során. Ezért kezelésüket olyan központokban javasolt végezni, ahol a szakmai feltételek adottak.

Döntő többségük a parotisban helyezkedik el, ezek csak kb 20%-ban bizonyulnak malignusnak, 80%-uk benignus. Előfordulhatnak a submandibularis-, sublingualis-, valamint a kis nyálmirigyekben is. Utóbbi helyeken a malignus tumorok prognózisa rosszabb, mint a parotisban. (ld. 2. melléklet). A benignus daganatok esetén is a fennállási idővel exponenciálisan növekszik a malignizálódás lehetősége. Minél gyakoribb a recidíva, annál magasabb a malignizálódási ráta, malignus tumorok esetén a recidíva csaknem mindig magasabb malignitási fokú, mint a primer daganat.

A daganatok a többi fej-nyak rákhoz hasonlóan adhatnak áttétet a regionális nyaki nyirokcsomókba, malignusabb formáik pedig a primer tumor felfedezésekor, és később, sokszor 5-10 évvel a primer gyógyulása után is megjelennek távoli metasztázisként a tüdőben, agyban, csontokban.

Nem jellemző kísérő betegségek jelenléte.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai eljárások

2.1. Anamnézis

2.2. Fizikális vizsgálat

megtekintés
bimanuális tapintás

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:

rutin vérkép, vércsoport, részletes coagulogram és klinikai kémia, sz.sz. tumormarker vizsgálatok

2.4. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

Gégerák stádium meghatározására a CT és az MR pontossága hasonló, 85-90%-os.

A digitális rétegképalkotók szerepe, hogy pontos tumor stádiumot határozzanak meg, kimutassák a daganat kiterjedését és a környezetbe történő tumor terjedés mértékét, különös figyelemmel előrehaladott tumornál az operabilitás kritériumaira.

A nyaki nyirokcsomó státus felmérése a terápia meghatározásának egyik alapja. Van den Brekel és mts.-i 180 nyaki blockdissectiot dolgoztak fel, meghatározták a különböző diagnosztikus módszerek szenzitivitását. Tapintással 67%-, UH-val 75%-, CT-vel 83%-, hagyományos MR-el 82%-ban mutatták ki az áttétes nyirokcsomókat, az UH vezérelt biopszia szenzitivitását 90%-osnak találták. Az MR pontossága a felbontás növelésével és MR-lymphographia alkalmazásával tovább javítható (Sigal R és mtsi). A PET érzékenységét 67-90%-, fajlagosságát 82-100%-, pontosságát 75-93%-osnak közölték (Kálvin, mtsi).

Bár a mellkasi viszonyok megítélésére a hagyományos röntgenvizsgálat az alapvizsgálat, de mellkasi metasztázis klinikai gyanújakor elsődlegesen CT vizsgálat javasolt.

Előrehaladott stádiumú daganatnál a PET/CT -a staging vizsgálatok része, a távoli metasztázisokat keressük vele. A PET/CT hasznos lehet még a terápiás válasz kiértékelésére, recidíva vizsgálatára, restagingre.

Nyaki ultrahang: lehetőleg mindig elvégzendő. Segítségével megállapítható a tumor nagysága, környezetéhez való viszonya, választ kapunk arra is, hogy a daganat intra-, vagy extrakapszularis elhelyezkedésű-e, s ha nyálmirigyen belüli, akkor pontosan hol helyezkedik el, tokos, körülírt-e, vagy infiltratívan növekszik. Megállapítható vele a nyaki nyirokcsomók nagysága, elhelyezkedése, nagyerekhez való viszonya is.

Mellkas rtg, sz.e. CT: malignitás gyanúja esetén mindig, a pulmonalis metastasis kizárására

Hasi ultrahang, sz.e. CT: malignitás gyanúja esetén mindig, a hasi metastasis kizárására

2.5. Fül-orr-gégészeti vizsgálat

2.6. Próbaexcisio:

Csak nem tumoros elváltozások pontosítására és rendszerbetegség (pl. malignus lymhoma), vagy inoperabilis tumorok diagnosztizálására végezhető. Egyébként kontraindikált a tumorszóródás és az arcidegsérülés veszélye miatt.

2.7. Aspiratiós citológia:

lehetőleg minden esetben elvégzendő, amennyiben a tapintási lelet bizonytalan (pl. belső lebenyi tumor, bizonytalan nyaki metastasis), ultrahang vezérlete alatt történhet.. Segítségével 80-90%-os biztonsággal eldönthető, hogy az elváltozás tumor, vagy nem tumor, s ha tumor, akkor benignus, vagy malignus-e, ill. ha malignus, akkor primer, vagy secundaer daganatról van-e szó, s esetenként a dignitás kérdésére is választ adhat.

2.8. Szövettani vizsgálat

Műtét előtti szövettani vizsgálat malignus tumor gyanúja esetén tilos a tumor szóródás és az arcidegsérülés veszélye miatt.

Műtét alatti, **intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat:** a metszésvonal ép széle és a nyaki nyirokcsomók tumoros infiltráltságának kizárására vagy igazolására., vagy ha a preoperatív /elsősorban cytológiai / - és az intraoperatív lelet nem egyezik, s a műtét radikalitását kell segítségével eldöntenünk.

Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása a WHO osztályozás alapján (1. sz. Tábla)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1. sz. Tábla

ROSSZINDULATÚ NYÁLMIRIGYDAGANATOK

Szöveti típus WHO 2005

Acinus sejtes carcinoma. Az esetek 90%-ában a parotist érinti, de kisnyálmirigyekben is előfordul. Nagy halvány basophil, szemcsés cytoplasmájú sejtekből épül fel, melyek a nyálmirigy serosus acinussejtjeire emlékeztetnek de intercalaló ductushámsejtek, vacuolizált vagy világossejtek szintén megfigyelhetők. Solid, microcysticus, papillaris és follicularis variánsa ismert. Általában jól differenciált tumor, de differenciálatlan formája is ismert. A szövettani differenciáltságnál a tumor stádium jobb korrelációt mutat a prognózissal.

Mucoepidermoid carcinoma. A nagy- és kisnyálmirigyekben egyaránt kialakulhat. Alacsony- átmeneti- és magas malignitású lehet, bármelyik típus metasztatizálhat függetlenül a szöveti képtől, mely alacsony malignitási fokúak esetén főleg cysticus, több mint 50%-ban tartalmaz nyáktermelő sejteket és jól differenciált laphám sejteket. A magas malignitási fok jellemzői a solid szerkezet, gócos vérzések és elhalások, differenciálatlan sejtek. A nyáktermelő sejtek aránya kisebb 10%-nál, néha csak speciális festéssel mutathatók ki.

Adenoid cysticus carcinoma. Lassan metasztatizáló, de lokálisan agresszív, recidiváló malignus tumor. A szöveti megjelenéstől független a biológiai viselkedése sokszor évekkel (10 éven túl) a primer tumor eltávolítása után ad áttétet. A perineuralis és a perivascularis terjedés, mitotikus aktivitás, sejt-atípia, a solid elrendeződés rosszabb prognózisra utal, szemben a jobb prognózisú cribriform, glandularis vagy tubularis szerkezettel. Fontos prognosztikus faktor az anatómiai elhelyezkedés (a kis nyálmirigyek tumora jobb prognózisú, a submandibularisé és a sublingualisé a legrosszabb), a tumor nagysága és a sebészi ép szél. A submandibularis nyálmirigyből eredő 30% fölött, a parotisból eredő 10%-ban ad regionális metasztázist. A késői haematogen metasztázisok elsősorban a tüdőben, csontban és a májban jelennek meg.

Polymorph „low grade"adenocarcinoma. A kis nyálmirigyekben fordul elő, változatos szöveti elrendeződés (köteges, tubularis, papillaris, glandularis, solid), cytológiailag érett myoepithel-sejtek és ductális hámsejtek jelenléte jellemzi. Infiltratív növekedést mutat, de általában nem metasztatizál. Komplett sebészi eltávolítás után prognózisa jó.

Epitheliális-myoepitheliális carcinoma. Alacsony malignitású, de gyakran recidiváló tumor, mely távoli áttéteket is adhat (tüdő, vese, agy). Általában jól körülírt, gyakran multilobulált daganat, mely myoepitheliális és ductális sejtekből épül fel.

Világossejtes carcinoma NOS

Basalsejtes adenocarcinoma. Alacsony malignitású, relatíve jó prognózisú tumor. Cytológiailag a basalsejtes adenomára hasonlít, attól csak a tumor széli részén megfigyelhető infiltratív növekedés alapján különíthető el.

Sebaceous carcinoma

Sebaceous lymphadenocarcinoma

Cystadenocarcinoma

Low-grade cribriform cystadenocarcinoma

Mucinosus adenocarcinoma

Oncocytás carcinoma

Salivary duct carcinoma. Ritka, magas malignitású, rossz prognózisú hám tumor. A szöveti kép az emlő comedo carcinomájára emlékeztet, a nagy, eosinophil cytoplasmájú sejtek tág ductusokra emlékeztető struktúrákat formálnak, gyakoriak a fészkeken belüli centrális necrosisok. Infiltrative növekszik, a regionalis nyirokcsomóba metasztatizálhat és távoli áttéteket is képezhet.

Adenocarcinoma NOS. Különböző differenciáltsági fokú, glandularis vagy ductalis differenciációt mutató tumor, melyben nem láthatók az egyéb speciális nyálmirigytumorokra jellemző elváltozások. Gyakran ad regionális áttétet. Kis nyálmirigyből kiindulva általában jobb prognózisú.

Myoepihelialis carcinoma

Carcinoma pleomorph adenomában. Az esetek többségében primer benignus pleomorph adenoma talaján alakul ki, annál nagyobb valószínűséggel, minél hosszabb ideig áll fenn a daganat. Gyakori a preoperatív jelentkező arcidegbénulás. Gyors növekedésű, a malignus komponens egyaránt lehet laphámrák, adenoidcysticus carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, adenocarcinoma, vagy differenciálatlan carcinoma. Relatív jóindulatú a non-invazív carcinoma pleomorph adenomában, mely nem infiltratív, az adenomán kívül nem terjed.

Carcinosarcoma, Különösen malignus, ritka daganat, melyben a mesenchymális komponens is malignus.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Metasztazizáló pleiomorph adenoma

Laphám carcinoma. gyors növekedésű, magas maligínitási fokú daganat. Gyakori a műtét előtt jelentkező arcideg érintettség. Korán ad regionális nyirokcsomó áttétet. A diagnózis csak akkor állítható fel, ha más lokalizációban levő laphámrák metasztázisa kizárható.

Kissejtes carcinoma (differenciálatlan, kissejtes{neuroendocrin}carcinoma). Hasonló a tüdő kissejtes rákjához, így mindig ki kell zárni a primer tüdőtumor lehetőségét, mert ez esetben, a nyálmirigyben lévő daganat metasztázisnak tekinthető. Kicsiny, közel egyforma, sötétmagvú sejtek lemezeket, fészkeket vagy szabálytalan kötegeket képezve infiltrálják a parenchymát és a periglanduláris szöveteket. Magas malignitású.

Nagysejtes carcinoma (differenciálatlan (nagysejtes) carcinoma. A nyálvezeték éretlen pluripotens sejtjeiből alakul ki. Gyorsan növő, infiltratív tumor, gyakori az arcideg érintettsége is. Regionális és távoli metasztázist egyaránt adhat. Igen rossz prognózisú.

Lymphoepitheliális carcinoma nyálmirigyben ritka, morfológiailag a nasopharynx ilyen tumorával teljesen megegyezik, ezért a primer nasopharynx tumort mindig ki kell zárni.

Haematolymphoid tumorok (Hodgkin lymphoma, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, Extranodalis marginális zóna B-sejtes lymphoma)

Malignus mesenchymalis tumorok. Nyálmirigyben viszonylag ritkán fordulnak elő, elsősorban rhabdomyosarcoma, mal. schwannoma, mal. haemangiopericytoma, fibrosarcoma ill. MFH kialakulásával lehet számolni, de egyéb formákat is leírtak

Másodlagos tumorok Többnyire a fej-nyak bőrtumorai és melanomái metasztatizálnak a nyálmirigyekbe, de bárhonnan származhat távoli áttét, leggyakrabban a tüdőből, veséből és emlőből. Fontos annak tisztázása, hogy primer nyálmirigy tumorról vagy áttétről van-e szó.

2.9. EKG, szívultrahang

2.10. Kiegészítő (staging) vizsgálatok

Mellkas: szummációs kétirányú röntgenfelvétel, amennyiben eldöntendő vagy kiegészítendő információ szükséges a mellkasi folyamatról, mellkasi CT vizsgálat szükséges.
Hasi szervek, máj: UH, CT és/vagy MR
Csont: csont metasztázis klinikai gyanújakor csont szcintigráfia, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről MR/CT végzendő.
Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

2. sz. Tábla
TNM rendszer

Nyálmirigyek

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor, extraparenchymalis terjedés nélkül.
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm, extraparenchymalis terjedés nélkül .
T3	Extraparenchymalis terjedés és/vagy a tumor legnagyobb átmérője nagyobb, mint 4 cm, de kisebb, mint 6 cm.
T4	A tumor ráterjed a koponya-alapra vagy a VII-es agyidegre és/vagy legnagyobb átmérője több, mint 6 cm.

N/pN	**regionális nyirokcsomók**
NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható.
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
N1	Áttét szoliter ipsilateralis nyirokcsomóban, 3 cm-es vagy annál kisebb maximális átmérővel.
N2	Szoliter, 3 cm-nél nagyobb, de 6 cm-nél nem nagyobb ipsilateralis nyirokcsomóáttét: vagy többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, melyek közül egyik sem nagyobb, mint 6 cm: vagy kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2a	Szoliter, ipsilateralis nyirokcsomóáttét, átmérője több, mint 3 cm és kevesebb, mint 6 cm.
N2b	Többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2c	Kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyikük átmérője sem haladja meg a 6 cm-t.
N3	Nyirokcsomóáttét 6 cm-t meghaladó átmérővel.

Megjegyzés. A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomók ipsilateralisnak tekintendők.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

M - Távoli áttétek

MX Távoli áttét nem igazolható.
M0 Távoli áttét nincs.
M1 Távoli áttét(ek).

pTNM patológiai klasszifikáció

ApT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak.

pN0 A szelektív nyaki blokk-dissectio útján nyert szövetmintából lehetőség szerint 6 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni.
A radikális vagy módosított nyaki blokk-dissectio anyagából legalább 10 nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. Amennyiben a vizsgált nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, de a megkívánt nyirokcsomószám nem áll rendelkezésre, a besorolás pN0. Amennyiben a méret a pN-klasszifikáció egyik kritériuma, úgy a méret az áttétre, nem a teljes nyirokcsomóra értendő.

Stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stádium IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stádium IV B	bármely T	N3	M0
	T4b	bármely N	M0
Stádium IV C	bármely T	bármely N1	M1

MR/CT végzendő.
Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

2.11. Diagnosztikai algoritmus

2.11.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során

Anamnézis és fizikális vizsgálat
Képalkotó vizsgálat a tumorról és a nyakról
Mellkas röntgen vagy CT vizsgálat
Laborvizsgálatok
Altatás előtti vizsgálatok, konzílium

2.11.2. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során

Fizikális vizsgálat és képlakotó: ld a kezelési algoritmust.
Mellkas-röntgenvizsgálat 3 évig 6 havonta.
Csontscintigráfia, CT, MRI, PET/CT, aspirációs citológia (szükség szerint).

III. Gyógykezelés

Alapelv, hogy e tumorok kezelése elsősorban műtéti. A műtét radikalitását malignitás esetén a daganat kiterjedése, szövettani típusa, malignitási foka, valamint a részletes szövettani kép (atípia, polymorphia, perineuralis, intravasalis, lymphatikus invázió, stb.) dönti el. Mivel ezek egy része csak a részletes szövettani lelet alapján bizonyítható, esetenként szükség lehet ennek birtokában a műtéti radikalitás kiterjesztésére is, második ülésben.

A daganatok sokrétűsége miatt minden eset egyénileg mérlegelendő, csak általános irányelvek adhatók

3.1. Sebészi kezelés

A: Submandibularis, sublingualis és kis nyálmirigyek:

A benignus tumorokat általában a nyálmiriggyel együtt eltávolítjuk. A malignus tumorok prognózisa rosszabb a parotis tumorokénál, ezért malignitás esetén maximális radikalitás szükséges, a környező szövetek kimetszésével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

B: Parotis:

a) Enucleatio /körülírt elváltozás eltávolítása a tok mentén preparalva/:
végezhető körülírt, nem tumoros elváltozások (cystak, nyirokcsomók, lipomák, stb.) eltávolítására, de kontraindikált a benignus tumorok többsége esetén, mert:
- a leggyakoribb tumor, a vegyes tumor tokja nem valódi tok, s a daganat mikroszkópikus nyúlványokkal rendelkezik, ezért enucleatio esetén a recidíva ráta 40-100% !
- a recidívák mindig multicentrikusak, s gyakoribb a malignizálódás
- a Warthin tumor gyakran multicentrikus
- Belső lebeny tumor esetén sérülhet az arcideg
- A kivizsgálás során nem mindig bizonyítható, hogy a tumor jó-, vagy rosszindulatú-e, s az elégtelen primer műtét rontja a túlélési esélyeket.

b) Subtotalis parotidectomia az arcideg megkímélésével (lateralis lobectomia):
Végezhető, ha:
- a daganat benignus
- alacsony malignitási fokú, körülírt tumor
- nagyon kis méretű, arcidegtől távol levő tumor
- a szövettani képben nincs perineuralis, lymphatikus invázió

c) Totalis parotidectomia az arcideg megkímélésével:
Végezhető, ha:
- A daganat mélylebenyi, benignus, vagy low grade malignus
- malignus tumor esetén, ha nem infiltratív, s mindkét lebenyre terjed, de az arcideggel nem kapaszkodott össze
- peineuralis, lymphatikus, intravasalis invázió nincs.

d) Radikalis parotidectomia az arcideg s szükség esetén a környező szövetek eltávolításával
Végzendő:
- magas malignitási fokú infiltratív tumor esetén
- ép arcidegfunkció esetén is, ha az ideg, vagy valamelyik ága a tumorban fut
- második ülésben, ha a végleges szövettani leletben perineuralis, lymphaticus invázió van
- recidív, magas malignitási fokú tumor esetén

e) Ideg transplantatio:
Lehetőleg azonnal elvégzendő, ha erre lehetőség van

f) Nem végzünk transplantatiot:
- előzetes teljes arcidegbénulás esetén, mert nem várható az ideg regenerációja
- ha a primaer tumor a koponyaalapot elérte (ez esetben 1 év tumormentesség után a rekonstrukció megkísérelhető)
- recidív, magas malignitási fokú tumor esetén

g) Nyaki block-dissectio(RND, MRND, SzND):
- Terápiás: mindig, ha manifeszt metasztázis van
- Elektív: low grade tumor lymphatikus invázió nélkül: nem végzünk
high grade, kisméretű tumor esetén, ha lymphatikus invázió nincs, ill. ha csak intraparotidealis metasztázis van: wait end see.
high grade, vagy anaplasticus tumorok esetén egyénileg mérlegelendő

3.2. Gyógyszeres kezelés:

Kemoterápia:
- Primeren nem hatásos
- Adjuváns kezelésként, postoperatív irradiatioval együtt egyes tumoroknál adható.
- Távoli metastazisok, inoperabilis recidívák esetén palliatív céllal megkísérelhető

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3. Sugárkezelés

Postoperatív radioterápia:
E tumorok radioszenzibilisek, de nem radiokurabilisak, tehát a primer sugárkezelés csak palliatív céllal végezhető, de magas malignitási fokú, infiltratív tumorok eltávolítása után a postoperatív sugárkezelés (esetenként kemoterápiával kombinálva) szignifikánsan javíthatja a betegek túlélési esélyeit. (**Evidenciaszint: III.**)

3.4. Kezelési algoritmus:

T1-T2: kezeletlen, rezekábilis, klinikailag benignus: sebészi eltávolítás:
ha alacsony malignitású: megfigyelés
ha adenoid cysticus: posztoperatív sugárkezelés a tumorágyra
ha közepes vagy magas malignitású: posztoperatív sugárkezelés a tumorágyra és a nyaki régióra
Kezeletlen, rezekábilis, klinikailag gyanús malignitásra, > 4 cm vagy a parotis mély lebenyében elhelyezkedő
Parotis lateralis lebeny: parotidectomia, ha N+ radikális blokkdisszekcióval
Parotis mély lebeny: teljes parotidectomia, ha N+ radikális blokkdisszekcióval
Más nyálmirigy: a mirigy teljes eltávolítása, ha N+ radikális blokkdisszekcióval
Ép szélek és alacsony szöveti malignitási fok esetén: képalkotó kontrollal követés
Szűk, vagy nem ép szél, közepes vagy magas szöveti malignitási fok, perineurális, nyirokér- vagy érinvázió, nyirokcsomó áttét esetén adjuváns sugár- vagy kemoradioterápia
Követés fizikális és képalkotó vizsgálattal: az első évben 1-3 havonta, a második évben 2-4 havonta, az 5. évig 3-6 havonta, azután 6-12 havonta, késői áttétek és recidiva lehetőségére mindig gondolva. Recidiva esetén lehetőleg műtét, majd sugárkezelés. Ha a nyakat sugarazták, félévente TSH kontroll javasolt.

IV. Rehabilitáció

Alapelv, hogy a sanatio és functio egységéből a sanatio az elsődleges-. Amennyiben az onkológiai elvekkel nem ellenkezik, a rekonstrukció egy ülésben elvégezhető /ld. arcideg transplantatio kérdése/.

V. Gondozás

Benignus tumorok is recidiválhatnak (elsősorban a vegyes tumor, mely 2-4%-ban kiújulhat subtotalis, vagy totalis parotidectomia után is, főleg akkor, ha preparalas közben a tumor tokja megnyílt), ezért 5 év után is évenkénti kontroll-vizsgálat javasolt.

Az ellátás megfelelősségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Al-Khafaji, BM., Nestok, BR: Fine needle aspiration og 154 parotid masses with histologic correlation. Cancer, **84,** 153, 1998.
2. Becske, M., Czeglédi, F. Remenár, É., Somogyi, A., Udvarhelyi, N.: Rosszindulatú nyálmirigy-daganatok. In: Kásler, M.: Az onkoterápia irányelvei, B+V Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest, 100-111, 2001.
3. Buckland, J.R., Manaly, G.et al: Ultrasound guided cutting-needle biopsy of the parotid gland. J Laryngol Otol. **113,** 988, 1999.
4. Carincini, F., Farina, A. et al.: Parotid gland carcinoma:surgical strategy based on local risk factors. J Craniofac Surg, **12,** 434, 2001.
5. Conley, J.: Salivary Glands and the facial Nerve. Thieme, Stuttgart, 1975.
6. Federspil, P.A.,Constantinidis, J. et al.: Azinuszellkarzinome der Glandula parotidea. HNO, **49,** 825, 2001.
7. Garden, A.S., El-Nagger, A.K. et al: Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys, **37,** 79-85, 1997.
8. Goode, R., Auclair, P., Ellis, G.: Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands. Clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evalution of granding criteria. Cancer, **82,** 1217, 1998.
9. Hirkowa, K., Hareyama, M. et al.: Diagnosis and treatment of malignant lymphoma of the parotid gland. Jpn J Clin Oncol, **28,** 245, 1998.
10. Hochwald, E., Kormaz, H.et al.: Prognostic factors in major salivary gland cancer. Laryngoscope, **111,** 1434, 2001.
11. Kerrebijn, J., Freeman, J.: Facial nerve reconstruction: outcome and failures. J Otoralyngol, **27,** 183, 1998.
12. Kovács Gy.: A nyálmirigy. In: Németh Gy.: Sugárterápia, Springer, Budapest, 210-214, 2001.
13. Laramore, G.E., Krall, J.M., Griffin, T.W. et al.: Neutron verus photon irradiation for unresecable salivary gland tumors: final report of an RTG-MRC radomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, **27,** 235-40, 1993.
14. Laskawi, R., Rodel, R. et al.: Retrospective analysis of 35 patients with acinic cell carcinoma of the parotid gland. J Oral Maxilofac Surg, **56,** 440, 1998.
15. Leverstein, H., van der Wal, J. et al.: Malignant epithelial parotid gland tumours: analysis and result in 65 previously untreated patients. Br J Surg, **85,** 1267, 1998.
16. Magnano, M., Gervasio, C. et al.: Treatment of malignant neoplasms of the parotid gland. Otolaryngol Head Neck Surg, **121,** 627, 1999.
17. Maguire, S., Flynn, M. et al.: Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis. Ann Surg Oncol, **6,** 768, 1999.
18. Malata, C., Camilleri, I. et al.: Metastatic tumours of the parotid gland. Br J Oral Maxillofac Surg, **36.** 190, 1998.
19. Mark R., Storey, M.D., Adam, S., Garden, M.D., William, H., Morrison, M.D. et al.: Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibulaar gland. J Radiation Oncology Biol Phys, **51,** 4, 952-958, 2001.
20. Miehlke, A.: Surgery of the facial nerve. Urban and Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1973.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

21. Pisani, P., Krengli, M. et al.: Metastases to parotid gland from cancers of the upper airway and digestive tract. Br J Oral Maxillofac Surg, **36,** 54, 1998.
22. Regis de Brito Santos, I., Kowalski, L. et al.: Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, **127,** 56, 2001.
23. Renehan, A., Gleave, E.et al.: Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. Br J Cancer, **80,** 1296, 1999.
24. Schröder, U., Eckel, H. et al.: Wertigkeit der Feinnadelpunktionszytologie bei Neoplasien der Glandula Parotis. HNO, **48,** 421, 2000.
25. Simpson, J.R., Henry, K.L.: Salivary Glands. In: Perez, C., Brady, L.W. (eds.): Principles and Practice of Radiation Oncology. Third Edition, Lippencott-Raven Publishers, Philadelphia, 961-80, 1997.
26. Sykes, A.J., Longue, J.P., Slevin, N.J. et al.: An analysis of radiotherapy in the management of 104 patiensts with parotid carcinoma. Clin Oncol, **7,** 16-20, 1995.
27. Székely T., Szilvágyi A.: A modern fültőmirigysebészet eredményei, problémái. Fül-orr-gégegyógy, **22,** 195, 1976.
28. Tullio, A., Marchetti, C. et al.: Treatment of carcinoma of the parotid glnd:the result of a multicenter study. J Oral Maxillofac Surg, **59,** 263, 2001.
29. van der Wal, J, Leverstein, H. et al.: Parotid gland tumors:histologic reevalution and reclassification of 478 cases. Head Neck Surg, **20,** 204, 1998.
30. Wang, C.C., Goodman, M.: Photon irradiation of unresecabilis carcinomas of salivary glands. J Rad Oncol Biol Phys, **21,** 569-576, 1991.
31. Weidauer, H., Maier, H.: Speicheldrüsen-Erkrankungen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1988.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a nyelőcsődaganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Gasztroenterológiai, Nucleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti, Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozást végző osztályokon célszerű végezni:

- sebészeti osztály,
- gasztroenterológiai osztály
- sugárterápiás osztály,
- kemoterápiás osztály.

1.2. Definíció

Az utóbbi években a rosszindulatú nyelőcsődaganatok gyakrabban fordulnak elő. Jelenleg Magyarországon évi 500-600 új nyelőcsődaganatot diagnosztizálunk. A férfi-nő aránya 10:1, a rosszindulatú - jóindulatú daganatok aránya 99:1.

A protokollban a nyelőcsődaganatok döntő többségét kitevő laphám és mirigyhám eredetű carcinomákkal foglalkozunk (felsorolásra kerülnek a ritka, egyéb szövettani szerkezetű daganatok is). A betegség prognózisa kedvezőtlen. Sikeres resectio után az 1 éves túlélésre 70%-ban, 2 éves túlélésre 25-30%-ban, 5 éves túlélésre 15-18%-ban számíthatunk. Adjuváns kezelés a prognózist néhány százalékkal javíthatja (túlélést).

A nyelőcső rosszindulatú daganatainak többsége *laphámrák* (carcinoma planocellulare), de egyre nagyobb gyakorisággal fordul elő *adenocarcinoma* is, sarcomák igen ritkák.

Sebészeti szempontból fontos, hogy *korai carcinomá*ról akkor beszélhetünk, ha az a mucosára és a submucosára korlátozódik,és nyirokcsomó áttétet nem ad.

1.3. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

A tünetek kezdetben a teljesen jellegtelen retrosternalis dyscomfort érzés képében jelentkezhetnek. A legjellemzőbb és leggyakoribb *tünet*, a betegek több mint 80%-ában a dysphagia. A tumor növekedésével az időnként jelentkező dysphagia állandósul és progrediál, amihez nyelési fájdalom társul. A hátba sugárzó fájdalom már arra utalhat, hogy a daganat a nyelőcső falát áttörve, a környezetével összekapaszkodott. A testsúlycsökkenés ugyancsak a gyakori tünetek közé tartozik. A légzőszervi tüneteket a daganatos elváltozás okozta aspiráció magyarázhatja. A folyadékfogyasztással összefüggő köhögés a daganatos áttörés következtében kialakult oesophago-trachealis/bronchialis sipolyra utalhat. A haematemesis ritka tünet, de a lassú vérvesztés a tumoros szövetből gyakori jelenség.

Mindezek hatására a nyelőcsődaganatos betegek jelentős része - még fiatalkorban is - leromlott fizikai állapotban, rossz pulmonalis funkciókkal, igen sokszor alkoholizmusukból eredő májkárosodással kerülnek kezelésre.

1.4. A betegség leírása

A nyelőcső rosszindulatú daganataira jellemző az intramuralis terjedés és a multifocalis megjelenés. Gyakran terjed tovább a nyirokutakon is. A nyelőcső felső szakaszán kialakuló carcinomák áttétet adhatnak az art. coeliaca környékére és az alsó szakaszon megjelenő rákok a nyaki nyirokcsomókba is. A daganat, áttörve a nyelőcső falát, hamar infiltrálja környezetét, a trachea (broncusok) pars membranaceáját, a praevertebrális fasciát.

Az adenocarcinoma arányát megállapítani nehéz, mert sok közlemény nem tesz különbséget a nyelőcsőben kialakuló adenocarcinoma és a gyomorból ide terjedő folyamat között. *Siewert* javaslatára a cardiatájékon előforduló carcinomákat három csoportba lehet osztani. Az I. csoport a nyelőcső alsó részén - többnyire Barrett metaplasia talaján kialakuló elváltozás, a II. csoport a gastro-oesophageális iunctioban jelenik meg, és a III. csoport valójában (a cardiára-nyelőcsőre is ráterjedő) gyomor daganat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A rosszindulatú nyelőcsődaganatok gyakorisága az utóbbi években nőtt. Ez valószínűleg a jobb diagnosztikai módszereknek is tulajdonítható. Az összes carcinómák 2%-át és a tápcsatorna daganatainak 4%-át adják. 30 éves kor alatt ritka, többségében a 6-7. dekádban fordul elő.

Kiindulási hely
A nyelőcsődaganatok lokalizáció szerinti besorolása (VICC 19$7).
Nyaki nyelőcsőszakasz. A cricoid porctól a mellüregbe való belépésig, a felső metszőfogaktól számított 18 cm-ig
Mellkasi, intrathoracalis nyelőcsőszakasz.
- *felső harmad*: a mellkasba lépéstől a trachea bifurcatióig terjed (fogsortól 18-24 cm távolság),
- *középső harmad*: a trachea bifurcatio területén levő szakasz (fogsortól 24-32 cm távolság),
- *alsó harmad*: hosszúsága kb. 8 cm, oesophago-gastricus átmenetig (fogsortól kb. 40 cm) terjed.

Az előfordulás gyakoriságának sorrendje: mellkasi középső - mellkasi alsó - mellkasi felső szakasz.

TNM-klasszifikáció
T-primer tumor

TX	Primer tumor nem ítélhető meg.
TO	Nincs kimutatható primer tumor.
Tis	In situ carcinoma.
T1	A tumor infiltrálja a lamina propriát/submucosát.
T2	A tumor infiltrálja a muscularis propriaet.
T3	A tumor infiltárlja az adventitiát.
T4	A tumor infiltrálja a környező struktúrákat

N-regionalis nyirokcsomók (A nyaki, supraclavicularis, mediastinalis és perigastricus nyirokcsomók tartoznak ide. A tr. coeliacus már nem regionális).
NX Regionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg.
NO Nincs regionális nyirokcsomó-metastasis.
N1 Regionális nyirokcsomóáttét van.

M-távoli metastasis
MX I Távoli áttét nem ítélhető meg.
M1 Igazolt távoli áttét.

A nyelőcsődaganatok stádium-beosztása:

Stadiumok	**T**	**N**	**M**
St. I.	T1	N0	M0.
St II/A	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
St. II/B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
St. III.	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
St. IV/A	T1-4	N1	M1a
St. IV/B	T1-4	N1	M1b

M1a
A felső nyelőcsőszakasz daganatainak nyakon megjelenő nyirokcsomó metastasisai.
Az alsó nyelőcsőszakasz daganatainak áttétei a tr.coeliacus környéki nyirokcsomókhoz.

M1b
A felső nyelőcsőszakaszról induló áttétek más, nem regionális, távoli nyirokcsomókba.
A középső nyelőcsőszakaszról induló metastasisok nem regionális, távoli nyirokcsomók felé
Az alsó nyelőcsőszakasz daganataiból induló más, nem regionális, távolabbi nyirokcsomók felé.

1.4.1. Kiváltó tényezők

A pontos *kóroki tényezőket* nem ismerjük. A táplálkozási faktorok közül az erős, rendszeres alkoholfogyasztás, különféle hiányállapotok (fehérje, vitamin, mikroelemek retinol, alpha-betacarotin, alpha-tocopherol) és a nitrózaminok érdemelnek

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

említést. Több szerző szerint a dohányosok körében relatíve nagyobb számban fordul elő nyelőcsőrák, és az alkohol fokozza a dohányzás ilyen irányú káros hatását.

1.4.2. Kockázati tényezők

Bizonyítottnak tekinthető, hogy több, a nyelőcsőben kialakult elváltozás *hajlamosító tényezőként* szerepel. Úgy tűnik, hogy a hosszú ideig fennálló *achalasia*, műtét után is, prediszponáló tényező lehet a nyelőcsődaganat kialakulásában. A *gastro-oesophageális reflux* egymagában nem jelent praecancerosus állapotot, azonban súlyos oesophagitisnél az emelkedett sejt turnover folytán fokozottan érvényesülhetnek mutagén hatások és nagyobb az esély neoplasticus sejt-clonok keletkezésére. A *Barrett-oesophagus*-t ma egyértelműen praecancerózus állapotnak tartják. Régi megfigyelés, hogy *korrozív nyelőcső-sérülés* után évtizedekkel carcinoma alakulhat ki. A rák kialakulásához a mérsékelt, de sokszor ismétlődő károsító hatás (a sokszor ismételt tágító kezelés, a szük nyelőcsőben lenyelt étel okozta helyi irritatio, a nyelőcső hosszirányú rövidülése következtében kialakuló gastro-oesophagealis reflux irritatív hatása) vezethet. Human papilloma vírus fertőzöttek körében is gyakoribb a nyelőcsődaganat.

II. Diagnózis

2.1. Anamnézis

(lásd: I./2. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők)

2.2. Fizikális vizsgálatok

A *fizikális vizsgálat* elsősorban a metastasisok észlelése, a pulmonális szövődmények felismerése, az esetleges társbetegségek felfedezése, a műtéti teherbírás megítélése miatt nélkülözhetetlen.

2.3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

Az *oesophagoscopos vizsgálat* kötelező minden betegnél, akinél a nyelőcsőrák lehetősége, gyanúja felmerül. Az endoscopiára nemcsak *szövettani mintavétel* céljából van szükség. Meg kell határozni a tumor terjedésének felső határát, felfedni (vagy kizárni) a daganat multicentricitásának lehetőségét, az intramurális metastázisok meglétét. Az endoscopos vizsgálat hatásfokát határozottan javítja a *vitális festés* (Toluidine Blue vagy Lugol oldat) alkalmazása.
A *bronchoszkópos vizsgálat* a felső-középső nyelőcsőszakaszra terjedő daganatoknál a trachea és főbronchusok érintettségének megítélésére ad lehetőséget

Képalkotó vizsgálatok

Röntgenvizsgálat. . Dysphagia esetén első vizsgálat a nyelésvizsgálat, amihez hozzátartozik a mellkas-átvilágítás és felvétel. A gyomorröntgen feltétlenül része a nyelőcsőrákos beteg kivizsgálásának. Felfedi a tumor helyzetét, tájékoztat annak kiterjedéséről, a daganat okozta szövődményekről (pl. fistula, aspirációs pneumónia), a környező szervek érintettségéről, állapotáról.

Az *endoscopos ultrasonographia (EUS)* a jelenleg használatos metodikák közül a legjobb hatásfokú képalkotó módszer a daganat rétegterjedésének megítélésére. Jó hatásfokkal mutatja a szomszédos szervek (aorta, pericardium, trachea, stb.) daganatos infiltrációját. Segítségével lehetőség nyílik az elváltozás környezetében és az attól kissé távolabb eső nyirokcsomók megítélésére. Előfordulhat, hogy a(z előrehaladottabb állapotban lévő) szűkítő daganatok nehezítik, vagy lehetetlenné teszik az elváltozás teljes vizsgálatát és csak az orális végén lévő státus megítélésére van lehetőség. Jól felszerelt laboratóriumokban vékony, ún. szonda-eszköz alkalmazásával az endoscopos ultrasonographia hatásfoka jelentősen javítható.

A computertomografia (CT) a T4-es stádiumú daganatok pontosabb megítélését teszi lehetővé. Segítségével az előrehaladottabb állapotban lévő elváltozások kiterjedése, a környezetükhöz való kapcsolata vizsgálható. Jelentős szerepe lehet a regionális nyirokcsomók megítélésében és a távoli metastasisok felderítésében. Ez a metodika nem alkalmas a T1 - T3 stádiumú tumorok elkülönítésére.

A nyelési röntgenvizsgálat a a tumor helyének kimutatására, a szűkület funkcionális felmérésére, a tumor kiterjedésére ad információt. A nyelőcső carcinoma fali infiltrációjának meghatározására a CT és az MR 60-70%, az endoszonográfia (EUS) 90% pontossággal szolgál. Az operábilitást meghatározó, tracheobronchialis-, aorta és pericardium invázió kimutatására

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a CT és az MR szenzitivitása 88-94%, specifitása 80-90%, pontossága 80-90%. Regionális nyirokcsomó metasztázis kimutatására a CT pontossága pusztán 60%, EUS pontossága kb. 80%. CT és EUS együttes alkalmazásakor a TNM általános pontossága 84%. A mediasztinalis nyirokcsomó áttétek mellett gyomor környéki és supraclavicularis nyirokcsomó metasztázisok és szervi áttétek is előfordulnak.

A tüdő megítélésére a hagyományos röntgenvizsgálat az alapvizsgálat, de mellkasi tumor terjedés klinikai gyanújakor elsődlegesen CT vizsgálat szükséges.

A supraclavicularis valamint a nyaki nyirok régiókat az UH pontosan megítéli, kiegészítésként CT és/vagy MR-re szükség lehet.

Csontmetasztázis klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő. A velőűrben növekvő, de lényeges osteolysist még nem okozó áttétek igazolására MR a legérzékenyebb módszer.

Az FDG-PET (^{18}F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET) és CT (PET/CT) pontossága nodális és távoli áttétek meghatározásában, heg-residuális vagy recidív tumor kimutatásában, valamint a terápia követésében nagyobb, mint a konvencionális vizsgálatoké. Abban az esetben, ha a hagyományos kivizsgálás (UH, EUH, CT, MR) áttéteket jelez, akkor a PET/CT vizsgálat nem indokolt. Amennyiben a hagyományos képalkotók távoli metasztázist nem mutatnak, de a PET/CT eredménye pozitív, e lelet felvetheti mégis a metesztatizáció lehetőségét.

Az angiográfia diagnosztikus jelentőséggel nem bír sem a primér daganat, sem az áttétek kivizsgálásában.

Szövettani vizsgálat:

A kezelés megkezdése előtt a daganat igazolására, általában endoscopos mintából történik.

Citológiai vizsgálatok

Endoszkópia (oesophago- vagy bronchoszkópia). A szövettani biopsia mindig kiegészítendő kefével vagy punctióval történő cytologiai mintavétellel.
Ha nyaki nyirokcsomó-metastasis gyanúja merül fel, abból aspirációs citológiai vizsgálatot kell végezni.

A nyelőcső daganatok szövettani típusai

A hám dysplasiái és in situ carcinomája (intraepithelialis neoplasiák)

A nyelőcsőrák kialakulásának legjelentősebb praecursora, előfordulása általában egy évtizeddel előzi meg a carcinomát. A praecursor szerepet jelzi, hogy gyakran láthatók dysplasiás területek carcinomák szomszédságában. A dysplasiák osztályozása a hám érintettségének mértékén alapul. A dysplasiák egy része (elsősorban az enyhe és közepes súlyosságúak) spontán regrediálhat. A súlyos dysplasiák mintegy 30%-ából invazív rák alakul ki.

Invazív laphámrák

A nyelőcső felszíni hámjának malignus daganata, előfordulása a 6. és 7. évtizedben a leggyakoribb, a férfi:nő arány 4-10:1. A geográfiai megoszlás (Kazaksztan-Türkmenisztán-Irán Kaszpi tengeri vidékein 10-100-szor gyakoribb, mint az Amerikai Egyesült Államokban, Kína Lin-hsien tartományban az összhalálozás 20%-a nyelőcsőrák miatt következett be, Japánban, Skandináviában gyakoribb, mint Európa többi részén vagy az USA-ban) környezeti faktorok, táplálkozási szokások etiológiai szerepére utal. A laphámrák főleg a nyelőcső középső és alsó részét érinti.
Makroszkópos megjelenés szerint 3 típusa különíthető el:
- exophyticus, gombaszerűen növekedő,
- ulceratív,
- infiltratív.

A nyelőcső falát elérve növekedésére jellemző a lateralis, intramuralis terjedés. Mikroszkóposan a más lokalizációban megfigyelhető a laphámrákokkal egyező képet ad. A daganatok többsége jól, vagy közepesen differenciált. A dedifferenciált carcinomák ritkán bőséges lymphoid stromával rendelkeznek, lymphoepithelioma-szerű megjelenést adva.

Superficialisan terjedő, korai nyelőcsőrák

A szöveti differenciáltsági foktól független kategória a superficialisan terjedő, korai nyelőcsőrák (Early Esophageal Cancer-EEC), amely általában szűrés kapcsán kerül felismerésre és jellemzője, hogy a nyelőcső submucosáján nem terjed túl.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A korai nyelőcsőrák TNM stádiuma I. vagy II.b., tehát (ritkán) az EEC is képezhet nyirokcsomóáttétet. Incidenciája az endoszkópos vizsgálatok térhódításával emelkedik, az invazív rákok10-20%-a makroszkópos megjelenése alapján lehet:
- polypoid,
- plateau-szerű,
- sík,
- erozív,
- ulceratív,
- kevert.

Prognózisa a mélyebben infiltráló rákokénál sokkal jobb, az 5 éves túlélés 90% körüli.

Polypoid orsósejtes laphámcarcinoma (pseudosarcomatosus laphámrák)

Kormegoszlása, kialakulási helye a szokványos laphámrákkal egyező. Jellegzetes polypoid növekedésű daganat, amely csak rövid, vaskos pedunculussal kapcsolódik a nyelőcső falához. Mivel késői stádiumban infiltrálja a nyelőcsőfal mélyebb rétegeit, prognózisa a szokványos laphámrákokénál valamivel jobb.

Basaloid laphámrák

Agresszív, kifejezett inváziós hajlamú, gyorsan növekedő laphámrák forma. A növekedés mintázata hasonló a nyálmirigy adenoid cysticus carcinomájához, de a magok atípiája és az osztódási aktivitás sokkal kifejezettebb és gyakori a necrosis is. Kormegoszlása, lokalizációja egyaránt egyező a szokványos laphámrákéval.

Verrucosus carcinoma

A nyelőcsőben csak szórványosan kialakuló laphámrák variáns, ami a felső harmadot is érintheti. Alacsony malignitású exophyticus, daganat, típusosan csak felszínesen penetrál a kötőszövetbe. Igen jól differenciált laphámsejtekből álló papillaris szövetszaporulat. Differenciáldiagnózis: papilloma (superficialis biopsia nem elég a diagnózishoz!).

Adenocarcinoma

A nyelőcső mirigyrákja a nyelőcsőrákok kb. 20%-át adja. Az esetek túlnyomó többsége Barrett-metaplasia talaján alakul ki. Barrett-metaplasiában a nyelőcsőben a laphám helyén intestinalis (vagy gastricus, illetve iunctionalis) típusú nyálkahártya látható. Jellemzőek a nyáktermelő columnaris sejtek, illetve kehely sejtek jelenléte. Túlnyomórészt gastro-oesophagealis reflux hatására jelennek meg.. Az intestinalis típusú hámban Barrett-metaplasiában mintegy 40%-os gyakorisággal dysplasia alakul ki. Az enyhe fokú dysplasiákban antireflux kezelés és kontroll javasolt, míg a súlyos fokú dysplasiákban - egyértelmű rákmegelőző szerepük miatt - sebészi beavatkozás mérlegelendő. A nyelőcső-adenocarcinomák kialakulása emelkedő tendenciát mutat.

Adenosquamosus carcinoma

A nyelőcső ritka agresszív daganata amelyben egymással keveredve laphámrák- és mirigyrák- területek mutatkoznak. Elkülönítendő a submucosus mirigyek jobb prognózisú mucoepidermoid carcinomájától.

Barrett-metaplasiától független adenocarcinoma

Ide sorolhatók a heterotop gyomornyálkahártyából és a submucosa kis nyálmirigyeiből kiinduló carcinomák. Mindkét csoport ritka, utóbbiban a relatív gyakoriságot az adenoid cysticus carcinoma vezeti.

Mesenchymalis tumorok

A lágyrészek tumorai a nyelőcsőben extrém ritkák, előfordulásuk- néhány kivétellel - irodalmi ritkaság. Relatíve gyakoribbak a jóindulatú leiomyomák. A gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST) kevesebb mint 5%-a található nyelőcsőben. A sarcomák ebben a lokalizációban irodalmi ritkaságnak számítanak.

2.4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

PET (neoadjuváns kezelés hatásosságának lemérésére), stagingre egy lépésben
Staging kiegészítésére, az esetleges carcinosis peritonei kimutatására laparoscopia

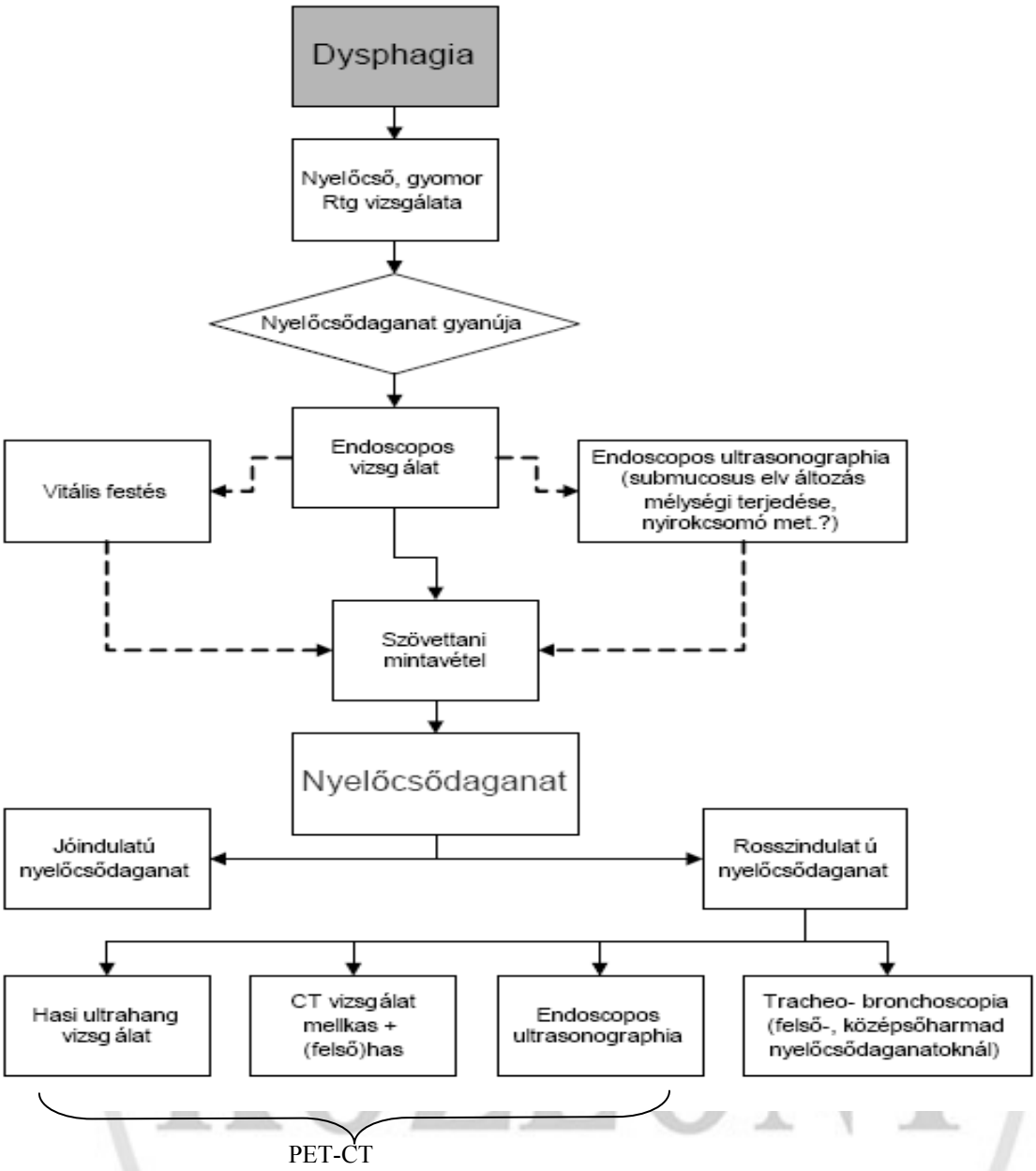
2.5. Differenciál diagnosztika

Achalasia, corrosiv és pepticus strictura

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.6. Diagnosztikai algoritmusok

Minden 14 napnál tovább tartó dysphagias panasz esetén . az életkortól függetlenül részletes kivizsgálás javasolt. Daganat esetén a dysphagia klinikailag későn, akkor manifesztálódik, amikor már a nyelőcső lumen körfogatának 2/3 része elzáródott, vagy tumorosan infiltrált.



III. Kezelés

3.1. Sebészi kezelés

3.1.1. Műtéti indikáció

A nyelőcsőresectio a legjobb kezelési forma a nyelőcsőrák gyógyításában, de csak akkor, ha a műtétet biztonságosan és kellő hatásfokkal végzik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A kiválasztott kezelési program hatásossága függ a daganatos elváltozás biológiai tulajdonságától, kiterjedésétől, a beteg általános állapotától, az alkalmazott kezelési formával szerzett gyakorlattól.

3.1.2. Műtéti előkészítés

A beteg állapotának, műtéti teherbíró képességének megítélése.
Radikális nyelőcsőműtéteknél, anaesthesiologiai szempontból is, az általános kockázati tényezők (idősebb kor, alultápláltság, a malignus betegség és az esetleges kezelésével kapcsolatos aktuális állapot, a műtét várható időtartama, a nagyobb műtéttel járó szöveti trauma, vérzés és adott esetben több testüreg megnyitásával járó fokozott terhelés) kiemelkedő kockázatot jelentenek. Különös figyelmet kell fordítani a légzőszervi kisérőbetegségek kezelésére.
A kis dózisú heparinnal végzett thrombosisprophylaxis számottevően csökkenti a tüdőszövődmények számát és súlyosságát. Nyelőcsősebészetnél alkalmazott antibioticus prophylaxis: a műtét előtti 1-2 napon 2x 2 tbl. Klion + Neomycin/Normix, parenterálisan:

3.1.3. Műtéti érzéstelenítés

Általános anaesthesia

3.1.4. Műtét

A tumor eltávolítható, nincs metastasis → kuratív resectio (R0)
A tumor, nyirokcsomó áttét nagyrészt eltávolítható → palliatív resectio (R1, R2)
A tumor nem távolítható el és súlyos dysphagia van:
- Endoprothesis
  - Műtéti (pull through)
  - Endoscopos (push through)
- Ismételt tágítás
- Endoscopos lézerkezelés
- Percutan cervicalis pharyngostomia
- Gastrostomia

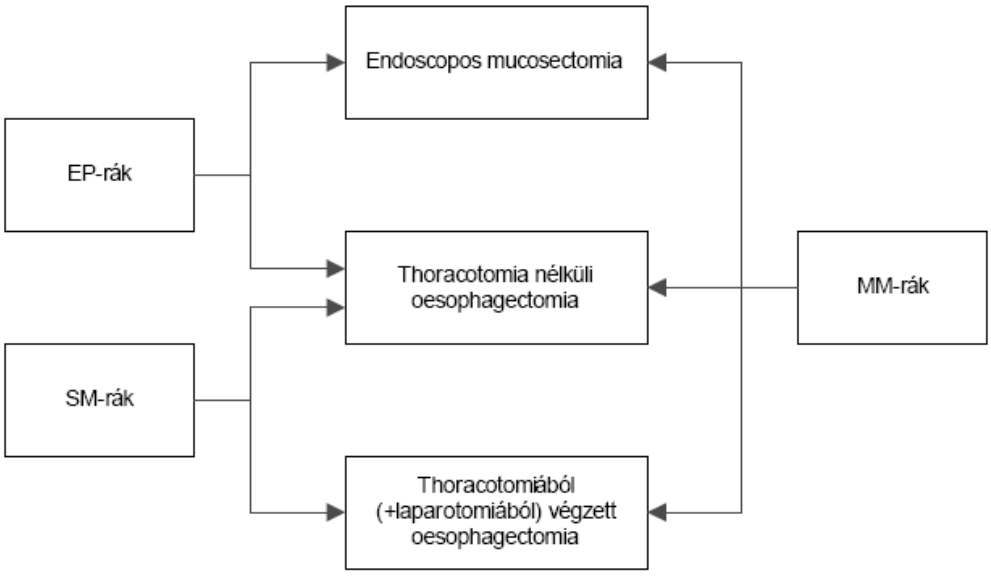
Mikor mit?

Mellkasi nyelőcsőszakasz daganata
- jó állapotú betegnél:
  - Kuratív v. palliatív resectio:
  - Subtotalis oesophagectomia, lymphadenectomia
- Gyenge állapotú beteg, előrehaladott betegség:
  - Resectio(?)
  - Endoprothesis
- Oesophago-tracheo(bronchialis) fistula:
  - Jó állapotú betegnél: bypass
  - Rossz állapotú betegnél: Endoprothesis
  - Gastrostoma

Nyaki nyelőcsőszakasz daganata → jó állapoú betegnél:
- Pharyngo-laryngo-oesophagectomia
  - (pótlás gyomorral v. vastagbéllel)
- Resectio oesoph. cervicalis
  - (pótlás szabad jejunalis interpositummal)
- rossz állapotú beteg, előrehaladott betegség:
  - Percutan cervicalis pharyngostomia
  - Gastrostomia

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A korai nyelőcsőrák sebészi kezelése:



EP – epithelialis,
MM – muscularis mucosaet is érintő,
SM – submucosaba terjedő

3.1.5. Szövettani feldolgozás

A műtét alatti szövettani vizsgálat (sebészi reszekciós síkok-szélek és a nyirokcsomók megítélésére).

A műtéti specimen részletes szövettani vizsgálata, amely a végleges staging és a postoperatív utókezelés felállításában, valamint a prognózis megítélésében alapvető.

A műtéti reszekátum szövettani leletében meg kell adni

- a daganat **szövettani típusát**, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) beosztása szerint.
- a szövettani differenciáltság fokát, az AJCC/UICC beosztás szerint tüntetjük fel:

Ezen kívül nyilatkozni kell a daganaton kívüli nyálkahártya állapotáról, feltüntetve a laphám dysplasia jelenlétét, a Barrett-metaplasiát, a Barrett-metaplasián belüli dysplasiát és egyéb eltéréseket.

A sebészi szélek állapotáról is nyilatkozni kell a mikroszkópos vizsgálat során.

A nyirokcsomók esetében le kell írni az összes nyirokcsomó és az áttétet tartalmazó nyirokcsomók arányát is.

3.1.6.Postoperatív teendők

- Az életfontosságú functiok monitorozása és támogatása
- Fájdalomcsillapítás, epidural kanül alkalmazása
- A szokásos mellkasi és sz.e. hasi drainek mellett belső tehermentesítő és jejunalis tápláló drainek figyelemmel-kísérése
- Parenteralis és enteralis (jejunalis) táplálás
- Thromboemboliás prophylaxis
- Resectiot követő 8-10 napos peroralis carentia
- Varratelégtelenségek legnagyobb arányban a nyaki anastomosisban fordulnak elő.

3.2. Sugaras Kezelés

Sugárkezelés

A sugárkezelés indikáció szerint preoperativ, postoperatív és palliatív/definitív lehet. Tekintettel a rossz prognózisra és az adjuváns kezelésekkel elért szerény eredményekre a neoadjuváns kezelés alkalmazásának gyakorisága növekszik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.1. Preoeprativ sugárkezelés

Egyedüli preoperatív sugárkezelés jelenleg már nem javasolt, tekintettel arra, hogy a neoadjuváns egyedüli kemoterápiás kezelés hatékonysága is jobb, mint az egyedüli sugárkezelésé. Ennek megfelelően akár elméletileg rezekabilissá tehető nyelőcső tumorok esetén, akár primeren rezekabilis, de nagy kockázatú esetekben neoadjuváns kemo-radiáció adható. A sugárkezelés dózisa 45-50,4 Gy, napi 1,8 Gy dózissal, nagyenergiájú fotonsugárzással, három-dimenziós besugárzás-tervezés alapján. A beteg párhuzamosan 5FU-cisplatin kezelést kap. A sugárkezelés dózisa semmiképpen ne haladja meg az 54 Gy-t, mert a lokális kontroll nem, de a mellékhatások gyakorisága jelentősen növekszik. Tekintettel az agresszív kezelésre kiemelkedően fontos a megfelelő betegkiválasztás, a terápia megkezdése előtt a beteg táplálásának biztosítása, és kezelés közben a beteg szoros követése. A műtét a kemo-radiáció befejezése után 6-8 héttel javasolt.

3.2.2. Posztoperatív sugárkezelés

A posztoperativ sugárkezelés indikációja a szövettani típustól, a rezekció teljességétől és a stádiumtól függ.

Laphámrák esetén, amennyiben R0 rezekció történik, a posztoperativ sugárkezelés még nyirokcsomó pozitív esetben sem javítja a lokál kontrollt, illetve a túlélést, ezért alkalmazása rutinszerűen nem javasolt.

R1, illetve R2 rezekció esetén szövettani típustól függetlenül, amennyiben a beteg állapota megengedi kemo-radiáció javasolt. A sugárkezelés dózisa 45-50,4 Gy, a preoperatív kezelésnél leírtakhoz hasonló technikával. A beteg párhuzamosan 5FU-platina kezelést kap.

A disztális szakaszon jelentkező adenocarcinomak esetén R0 rezekció után T1, T2 N0 stádium esetén postoperativ kezelés nem javasolt. T3 N0, illetve nyirokcsomó pozitív esetekben adjuváns kemo-radiáció mérlegelhető, 45-50,4 Gy dózissal, a fent leírt technikával. A párhuzamos kemoterápiás kezelés 5FU, vagy 5FU-platina kombináció

3.2.3. Palliativ/definitív sugárkezelés

A kezelés intenzitását a beteg általános állapota szabja meg. Jó általános állapotú betegnél definitív célú kemo-radiáció végezhető, a korábban leírt módon, vagy amennyiben a beteg kemoterápiás kezelésre nem alkalmas, egyedüli sugárkezelés. A külső besugárzást követően intraluminális HDR brachyterápiás boost adható, 3x6 Gy/10 mm dózissal. A brachyterápiával párhuzamosan kemoterápiás kezelést adni nem javasolt.

Rossz általános állapotú betegek esetében megavoltos sugárforrással az állapot függvényében rövid hypofrakcionált külső besugárzás végezhető.

Brachyterápiás kezelés a nyelési képesség fenntartása érdekében egyedül is alkalmazható palliatív indikációval, 4-5x6 Gy/10 mm dózissal.

3.2.4. Definitiv kemoradiáció posztoperatív kemoradiáció
R21-2 esetén: Evidencia szintje I.

3.2.5. Preoperatív sugárkezelés/kemoradiació:
evidencia szintje nem meghatározható ellentmondásos

3.2.6. Palliatív brachyterápia:
Evidencia szintje II. erős evidencia

3.3. Kemoterápia

3.3.1. Adjuvans kemotherápia sugárkezeléssel kiegészítve

Cél: daganatkiújulás megelőzése, mikrometasztázisok eradikációja.

Indikáció: postoperatív N+ és/vagy T3 adenocc., T2 adenocc. vagy Nx esetében egyéni mérlegelés szükséges.

3.3.2. Palliativ kemotherápia v. salvage kezelés (sugárkezeléssel vagy anélkül)

Cél: a progresszió lassitása.

Indikáció: irreszekábilis daganat v. metasztázis, inoperábilis beteg, műtétet elutasító beteg

3.3.3. Neoadjuvans célú/preoperativ/indukciós kemo+/-radiotherápia

Cél és indikáció: lokálisan előrehaladott daganat esetén annak megkisebbítése, műtéti beavatkozás lehetőség szerinti mérséklése.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Megjegyzés:

Pro: - optimális esetben - downstaiging - sebészi reszekció elősegítése, megkönnyítése
- megnövekedett lokális kontroll
- micrometastasisok eradikációja

Kontra: - drugrezisztens klónok potenciális szelekciója
- definitiv kezelés halasztása- további szórás rizikójának emelkedése

3.3.4. Definitiv kemoirradiatio

Cél: daganatmentesség (pCR) elérés

Indikáció: reszekciós műtét alternatívája lehet II, III, válogatott IV/A stádiumú, belgyógyászati szempontból inoperábilis betegek esetében, ill. carina körüli v. az alatti laphámrák esetében.

3.3.5. Kemoterápia fajtái

Jelenleg standard kemotherápiás kezelés nyelőcsőrákban:
/planocellularis és adenocarcinóma/

1. nap	**100 mg/m^2 ciszplatin**
1-2-3-4 (-5) nap	**1000 mg/m2 folyamatos 5FU infúzió**

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party 2002). Cisplatin +5FU+ Radiotherápia (Cooper JS et al. 1999).

Egyéb leggyakoribb kombinációk

5-FU	600 mg/m^2	1-5 napig
ADM	30 mg/m^2	1. és 2. nap
DDP	75 mg/m^2	1-5 napig

28 naponként ismételve

BLM	10 mg/mz	heti 2 x
5-FU	500 mg/mz	1-5 napig
VBL	6 mg/mz	1 nap

28 naponként ismételve

3.3.6. Kemotherápia alkalmazásának evidenciaszintjei

1. Lokalizált nyelőcsődaganatban csak az 5FU-DDP kombináció alkalmazását vizsgálták önmagában vagy radiotherápiával kombinációban. Az alább részletezett egyéb kombinációs kezeléseket phasis II vizsgálatokban alkalmazták, nem bizonyitott, hogy az 5 FU-DDP kombinációnál hatékonyabbak volnának
2. Áttétes nyelőcsőrák kezelésében fázis III vizsgálat nem történt az elmúlt 15 évben.
3. Postoperativ kemotherápia irradiáció nélkül fázis III vizsgálatra nem került.

Preoperativ kemotherápia:
5FU/DDP (1. kategória)
Taxan alapú kemotherápia (3. kategória)

Preoperativ v. definitiv kemoirradiáció:
5FU/DDP (1. kategória)
Taxan alapú kemotherápia (3. kategória)
Irinotecan alapú kemotherápia (3. kategória)
Postoperativ kemoirradiáció:
5FU/DDP (1. categória)
5FU alapú (3. kategória)
Postoperativ kemotherápia:
Taxan alapú kemotherápia (3 kategória)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Áttétes betegség:
5 FU alapú kemotherápia (1. kategória)
DDP alapú kemotherápia(1. categória)
Oxaliplatin alapú kemotherápia (3. kategória)
Irinotecan alapú kemotherápia (3. kategória)
Taxan alapú kemotherápia (3 kategória)

3.3.7. Primer kezelés

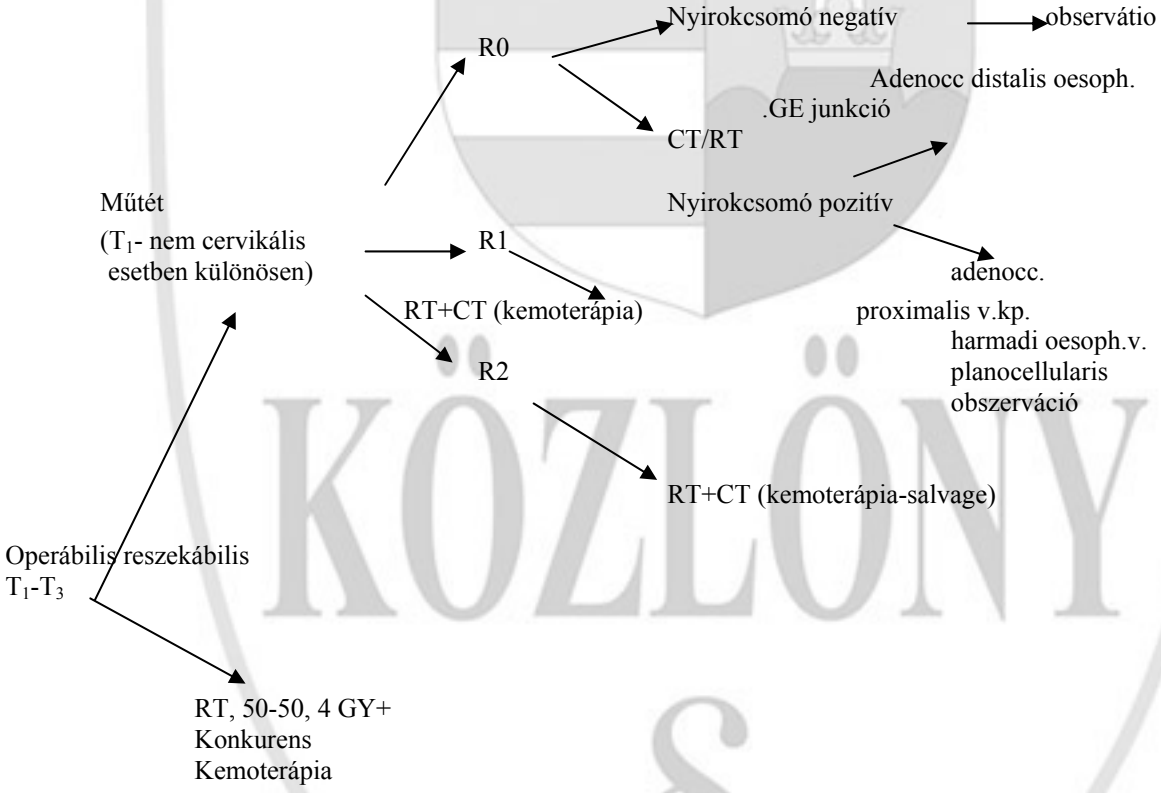
TIS-T1-T2-T3-T4 NO-1 MO **- operábilis:** Műtéti ellátás
- inoperábilis v. műtétet visszautasító beteg: definitv kemoirradiáció

Bármely T NX M1 Palliatív sebészi ellátás
Palliatív sugárkezelés
Palliatív kemoterápia

3.4. A relapsus kezelése

A primer daganat recidívája leggyakrabban a pótlásra felhasznált szervben, az anastomosis tájékán alakul ki. Resectióra ritkán van lehetőség. Kis terjedelmű recidíva laseres vagy - ha korábban nem volt - intraluminalis sugárkezeléssel kezelhető. Szűkület esetén az intubatio (endoprothesis) megkísérelhető. Ha sugárkezelés történt, palliatív kemoterápia megkísérelhető. Mediastinalis, abdominalis nyaki nyirokcsomóáttét vagy más távoli áttét (máj, tüdő, csont) kemoterápiája - kevés effektussal - megkísérelhető.

3.5. Nyelőcsőrák multidiszciplináris kezelési menete



Inoperabilis T4 v. műtétet visszautasító — RT, 50-50, 4 Gy + konkurens kemoterápia v BSC
Inoperabilis és kemoterápiára nem alkalmas — BSC

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

IV. Rehabilitáció

A nyelőcsőrákos betegek daganatellenes gyógykezelése során megkezdendő és azt követően végzendő rehabilitációs teendőket külön irányelvek foglalják össze.

V. Gondozás

5.1. Rendszeres ellenőrzés

Képalkotó vizsgálatok: Nyelési röntgenvizsgálat: 12 havonta. Endosonographia: fekély vagy recidíva gyanújakor. Mellkasröntgenvizsgálat: évente. Hasi UH: a mellkasröntgen vizsgálattal megegyező ütemben. Szövettani vizsgálat: a recidíva kizárására, ill. igazolására.

5.2. Lehetséges szövődmények

Pulmonalis (ARDS, pneumonis, ptx, htx, chylothorax)
Cardialis
Anastomosis elégtelenség (5-10%)
Anastomosis szűkület
(Pulmonalis szövődmények gyakorisága a carentia alatt végzett enteralis táplálással csökkenthetők)

5.3. A relapsus kezelése

A primer daganat recidívája leggyakrabban a pótlásra felhasznált szervben, az anastomosis tájékán alakul ki. Resectióra ritkán van lehetőség. Kis terjedelmű recidíva laseres vagy - ha korábban nem volt - intraluminalis sugárkezeléssel kezelhető. Szűkület esetén az intubatio (endoprothesis) megkísérelhető. Ha sugárkezelés történt, palliatív kemoterápia megkísérelhető. Mediastinalis, abdominalis nyaki nyirokcsomóáttét vagy más távoli áttét (máj, tüdő, csont) kemoterápiája - kevés effektussal - megkísérelhető.

5.4. Kezelés várható időtartama

Ha neoadjuvans kezelést választunk: 4 hét, utána 4-5 hét szünet, majd műtét. A postoperatív tartózkodás 12-21 nap
Prognózis: stádiumfüggő
Korai rákok 5 éves túlélése 80-95%
R0 resectio után az 5 éves túlélés 25-35%
Palliativ (R1, R2) beavatkozások után a túlélés ritkán hosszabb 1 évnél

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

1. Outcome indikátorok:

- operabilitás,
- resecabilitás 5 éves túlélés,
- R0 resectiok aránya

2. Minőségi indikátorok:

- eltávolított nyirokcsomók száma
- kórházi tartozkodás ideje
- intenzív osztályon töltött idő
- tracheostoma szükségessége
- gépi lélegeztetés szükségessége és hossza
- egyéb szövődmények
- kórházi mortalitás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Kiss János: A nyelőcső sebészete. In: Gastroenterologiai Sebészet. Szerk.: Kiss János, Medicina 2002.
2. Zwischenberger, JB: Esophagus. In: Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 17th Edition. Ed. by.:Towsend CM, Beauchamp RD, Evers BM. ELSEVIER SAUNDERS 2004.
3. Giuli R, Collard JM: Cancer of the esophagus In: Gastroenterology and Hepatology Ed. by : Porro GB. McGraw-Hill International (UK) Ltd. 1999.
4. Kiss J.: A nyelőcső daganatai. In: Sebészeti Onkológia Szerk.: Besznyák I. Medicina 1997.
5. Peracchia A, Bonavina L: Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Current Concepts and Management. EDRA 2000.
6. Cooper JS. Guo MD Herskovic A. et. Al. Chemoradotherapy of locally advanced esophagel cancer. Long-term follow up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) JAMA 1999;281: 1623-1627
7. Herscovic A, Al- Sarral M Combination of 5-Flurourical and Radation Esopt Semin Radiat Oncol =(4) 283-290, 1997
8. Medical Research Council Oesophageal Cancer Worging Paty, Surgical resection With or Without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: randomised in the treatment controlled trial Lancet 359 (2002) :1727-1733
4. Ajani JA. Contribution of chemotherapy in he treatment of carcinoma of the oesophagus: Results and commentary Semin Oncol 1994: 21: 474-482
9. Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al: Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst. 1993 Sep 15;85(18):1483-92.
10. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O.Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):825-31.
11. Boeing H, Dietrich T. Hoffmann K. et al.: Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study.
12. Corley DA, Kerlikowske K Verma R. et al: Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis.
13. Munoz N, Wahrendorf J, BangNo effect of riboflavine, retinol, and zinc on prevalence of precancerous lesions of oesophagus. Randomised double-blind intervention study in high-risk population of China.Lancet. 1985 Jul 20;2(8447):111-4.
14. Herskovic A et al. N Engl J Med 1992;326:1593-1598., Wong R, Malthaner R.: Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD002092
15. Burmeister BH et al. Lancet Oncol. 2005 Sep;6(9):659-68.
16. Bosset JF et al. N Engl J Med. 1997 Jul 17;337(3):161-7.,
17. Walsh TN et al. N Engl J Med. 1996 Aug 15;335(7):462-7 **,**
18. Urschel JD et al. Am J Surg. 2003 Jun;185(6):538-43. Fiorica F et al Gut. 2004 Jul;53(7):925-30,

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

19. Malthaner RA et al. BMC Med. 2004 Sep 24;2(1):35.
20. Homs ME et al. Lancet. 2004 Oct 23-29;364(9444):1497-504.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
az orrgarat daganatok ellátásáról

Készítette: *A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Fül-orr-gégészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked és összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

Az ellátás valamennyi formájának speciális szempontja a beteg szellemi állapota, illetőleg az akut események (légzési elégtelenség, vérzés) kezelésében jártas sebészeti háttér biztosítása.

1.4. Az orrgarat rosszindulatú garatdaganatainak jellemzői

A primer orrgarat daganatok leggyakoribb formája az ún. nasopharyngealis típusú, differenciálatlan laphámrák, előfordul továbbá változóan differenciált klasszikus laphámrák és ritkábban más szöveti kiindulású daganat is (ld. alább: 1. sz. Tábla).

Az orrgarat-tumorok az ún. ritka fej-nyak tumorok csoportjába tartoznak az orrmelléküregek és a nyálmirigyek tumorai mellett. Ritka tumorként kevesebb lehetőség van ugyan nagyszámú beteget magában foglaló klinikai vizsgálatra, az irányelvben azonban összefoglaljuk a jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján megfogalmazott szabályokat.

1.4.1. A többi fej-nyak nyálkahártyákról kiinduló laphámráktól eltérően a betegek anamnéztisében nem jellemző káros szenvedélyek régi fennállása. Hazánkban ez a daganat ritka, távol-keleti országokban, ahol gyakoribb, EBV-fertőéssel hozzák kapcsolatba.

1.4.2. Családi halmozódás Európában nem bizonyított

1.4.3. Incidencia Magyarországon 2005-ben: férfi: 95, nő: 48 (Nemzeti Rákregiszter)
Mortalitás Magyarországon 2005-ben: férfi: 27, nő. 16 (Demográfiai Évkönyv)

1.4.4. Az 5-6. évtizedben alakul ki. Az epipharynxdaganatok a szervezet összes tumorainak 0,5%-át képviselik. A középkorú emberek megbetegedése. A diagnózis idejében a betegek 70%-ának tapintható nyaki áttéte van. A fej-nyaki rosszindulatú daganatok között itt a leggyakoribb az áttét, a prognózis - ennek ellenére - itt a legjobb.

1.4.5. A leggyakoribb panaszok: hallászcsökkenés, krónikus fülfolyás olyan emberekben, akiknek korábbi életükben nem volt fül-problémájuk, orrlégzési zavar, orrhangzós beszéd, fejfájás, a nyak mindkét oldalán megjelenő megnagyobbodott nyirokcsomók. A daganatra sok esetben a nyaki áttétek megjelenése hívja fel a figyelmet.

1.4.6. A daganat az epipharynx nyálkahártyájáról indul ki. A többi fej-nyak rákhoz hasonlóan leggyakrabban a regionális nyaki nyirokcsomókba ad áttétet, jellemzően a n. accessorius menti láncba. Távoli áttét leggyakrabban a tüdőben jelentkezik, de máj- és csontáttétek megjelenésére is számítani kell, ezért előrehaladott epipharynx tumorok esetén a távoli áttét keresése fontos.

1.4.7. A többi fej-nyak daganattól eltérően nem jellemző kísérő betegségek jelenléte.

II. Diagnosztikai eljárások

2.1. Anamnézis

Családi anamnézis, daganatos betegségek
Korábbi betegségek
A daganattal kapcsolatos panaszok
Alkohol, nikotin, egyéb izgatószerek használata
Munkahelyi, környezeti hatások

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.2. Fizikális vizsgálat

megtekintés (nyaki asszimmetria),
tapintás (nyaki nyirokcsomók)
rutin fül-orr-gégészeti vizsgálat
a fogak állapotának felmérése, fogászati szanáció

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:

Rutin vérkép, vércsoport, részletes coagulogram és klinikai kémia, nem laphám eredetű daganat esetén szükség szerint tumormarkervizsgálatok. Antitest-vizsgálatok az Epstein-Barr-vírus kapcsán: IbA antitestek a viralis capsid antigen ellen (a-VCA), IgG antitestek a korai antigén ellen (a-EA).

2.4. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

CT/MRI vizsgálatot a tükörvizsgálatok kiegészítéseként szükséges elvégezni, mert pontosabb információt nyújtanak a tumor környezethez való viszonyáról. Egyidejűleg a nyaki nyirokcsomókról is felvilágosítást adnak.

A garat daganatainál kiemelendő az MR jelentősége, mert bár a CT egyszerűbben alkalmazható, könnyen standardizálható képalkotás, de az MR pontosabb. Tumor terjedés meghatározására az MR általános pontossága 90-96%. UH/CT/MR-rel a nyirokcsomók állapotáról is felvilágosítást kapunk és UH-vezérelten szövet mintát is nyerhetünk belőlük.

Amennyiben az aspirációs cytológia malignitást igazolt, a továbbiakban CT/MR szükséges a pontos stádium meghatározáshoz a nyaki- és szükség esetén a mellkasi viszonyok felmérésére is. Előrehaladott stádiumú daganatnál a PET/CT a staging vizsgálatok része, a távoli metasztázisokat keressük vele. PET/CT javasolt Gr 2-3 szövettani grade és N 2-3 nyaki nyirokcsomóstátus esetén a távoli áttétek kimutatására. (**Evidenciaszint: III.**)

A PET/CT hasznos lehet a terápiás válasz kiértékelésére, recidíva vizsgálatára, restagingre is.

2.5. Fül-orr-gégészeti vizsgálat

direkt epipharynx tükrözés endoszkóppal

2.6. Aspiratiós citológia

2.7. Szövettani vizsgálat

Műtét előtti szövettani vizsgálat. Az onkoterápia előtt a tumor szövettani igazolása minden esetben kötelező.
- Műtét alatti szövettani vizsgálat. Leggyakrabban a resectiós vonalban metszlapot vagy/és a nyaki nyirokcsomókat vizsgáljuk a tumoros infiltráció kizárására vagy igazolására.
- Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása. A szövettani diagnózis felállítása a WHO-osztályozás alapján történik (ld. 1. sz. Tábla).

1. sz. tábla:
A SZÁJÜREG, GARAT, GÉGE és TRACHEA ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK SZÖVETTANI TÍPUSAI (WHO 2005.)

Malignus epithelialis tumorok
Laphámrák
Verrucosus carcinoma
Basaloid laphámrák
Papillaris laphámrák
Orsósejtes laphámrák
Acantholyticus laphámrák
Adenosquamosus carcinoma
Lymphoepithelialis carcinoma
Giant cell carcinoma
Malignus nyálmirigy tipusú tumorok

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Neuroendocrin tumorok
Tipusos carcinoid (jól differenciált, Grade I neuroendocrin cc)
Atipusos carcinoid (mérsékelten differenciált, Grade II neuroendocrin cc)
Kissejtes carcinoma, neuroendokrin típus (rosszul differenciált, Grade III neuroendocrin cc)
Kombinált kissejtes carcinoma, neuroendokrin tipus

Lágyrész tumorok
Haematolymphoid tumorok
Porc-és csonttumorok
Mucosalis melanoma malignum
Áttéti tumorok

A régióban leggyakrabban előforduló malignus daganat a laphámrák.
A daganatokat a differenciáltságuk alapján hagyományosan három csoportba sorolják: jól differenciált (Grade I), közepesen differenciált (Grade II), és rosszul differenciált (Grade III). Az osztályozás alapját a mag polymorphia, osztódási aktivitás, keratinizáció képezi. A daganatok többsége közepesen differenciált, s a szöveti grade csak korlátozott prognosztikai értékkel bír az inváziós mintához viszonyítva. A daganat terjedése az invazív fronton vagy expanzív vagy infiltratív illetve keveredve is előfordul. Az expanzív (coheziv) növekedést mutató daganatok jobb prognózisúak, mint az infiltratív (nem cohezív) jellegűek.

További hisztopatológiai prediktiv faktorok:
- rezekciós szélek (5 mm: szabad, 1-5 mm között: közeli, kisebb, mint 1mm: érintett)
- proliferációs aktivitás
- lymphovasculáris és perineurális terjedés
- nyirokcsomó metasztázisok extracapsuláris terjedése

SENTINEL NYIROKCSOMÓ VIZSGÁLATA
Műtét közben sentinel nyirokcsomó vizsgálata:
Kezdetben a fagyasztásos szövettani vizsgálatot helyezték előtérbe.
Jelenleg az imprint cytológiai vizsgálat az ajánlott módszer a nyirokcsomók vizsgálatára.
Sentinel nyirokcsomó szövettani feldolgozása:
2,5 mm vastag szeletek a hosszanti tengely mentén sorozatmetszet 150 um-es intervallumokban 1HE, 1IH
negatív CK reakció, negatív nyirokcsomó
pozitív CK reakció, HE metszetben megkeresni az atípusos, tumorsejtnek megfelelő sejteket.
ha a HE metszetben is azonosítani lehet, akkor fogadható el.
Pozitív nyirokcsomó esetén (bármilyen típusú metasztázis) kötelező a nyaki blokkdisszekció.
A sentinel nyirokcsomó vizsgálata jelenleg experimentális eljárás, prospektiv klinikai vizsgálatok részét képezi.

NYIROKCSOMÓ STÁTUSZ MEGÍTÉLÉSE:
- metasztázis jelenléte
- metasztatikus nyirokcsomós régió megadása
- adott regióban vizsgált nyirokcsomókból mennyi a metasztatikus
tokinfiltráció, tokáttörés jelenléte

2.8. EKG, szívultrahang

2.9. Kiegészítő (staging) vizsgálatok
Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok:
Mellkas: szummációs kétirányú röntgenfelvétel, amennyiben eldöntendő vagy kiegészítendő információ szükséges a mellkasi folyamatról, mellkasi CT vizsgálat szükséges.
Hasi szervek, máj: UH, CT és/vagy MR
Csont: csont metasztázis klinikai gyanújakor csont szcintigráfia, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről MR/CT végzendő.
Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. sz. Tábla:
TNM klinikai klasszifikáció
A TNM-klasszifikáció csak a carcinomákra érvényes. Szövettani diagnózis kötelező.

Szájgarat

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.
T3	A tumor nagyobb, mint 4 cm - ráterjedhet az orr- vagy algarat nyálkahártyájára, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).
T4	A tumor ráterjed a nyak lágyszöveteire és a paravertebrális fasciára/izmokra.

Orrgarat

T1	A tumor
T2A	A tumor az orrgaratra és/vagy az orrüregre terjed - parapharyngealis mélybeterjedés nélkül.
T2B	A tumor az orrgarat és/vagy az orrüreg felöl a parapharyngealis térbe terjed.
T3	A tumor a csontra vagy az orrmelléküregekre terjed.
T4	A tumor a koponyaűrbe terjed, beszűrve az agyidegeket, a halántéki, szemüreg vagy az algarat területeit

Algarat

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor.
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.
T3	A tumor nagyobb, mint 4 cm vagy ráterjed a gége területére, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).
T4	A tumor beterjed a gége területére, a pajzs-porc-hártyára, a nyak lágyszöveteire vagy a csigolya-testekre.

N/pN regionális nyirokcsomók

NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható.
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
N1	Áttét szoliter ipsilateralis nyirokcsomóban, 3 cm-es vagy annál kisebb maximális átmérővel.
N2	Szoliter, 3 cm-nél nagyobb, de 6 cm-nél nem nagyobb ipsilateralis nyirokcsomóáttét: vagy többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, melyek közül egyik sem nagyobb, mint 6 cm: vagy kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2a	Szoliter, ipsilateralis nyirokcsomóáttét, átmérője több, mint 3 cm és kevesebb, mint 6 cm.
N2b	Többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2c	Kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyikük átmérője sem haladja meg a 6 cm-t.
N3	Nyirokcsomóáttét 6 cm-t meghaladó átmérővel.

Megjegyzés. A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomók ipsilateralisnak tekintendők.

M - Távoli áttétek

MX	Távoli áttét nem igazolható.
M0	Távoli áttét nincs.
M1	Távoli áttét(ek).

pTNM patológiai klasszifikáció
ApT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak.

pN0 A szelektív nyaki blokk-dissectio útján nyert szövetmintából lehetőség szerint 6 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni.
A radikális vagy módosított nyaki blokk-dissectio anyagából legalább 10 nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. Amennyiben a vizsgált nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, de a megkívánt nyirokcsomószám nem áll rendelkezésre, a besorolás pN0. Amennyiben a méret a pN-klasszifikáció egyik kritériuma, úgy a méret az áttétre, nem a teljes nyirokcsomóra értendő.

Stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Stádium IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stádium IV B	bármely T	N3	M0
	T4b	bármely N	M0
Stádium IV C	bármely T	bármely N1	M1

2.10. Diagnosztikai algoritmus

2.10.1. Diagnosztikai algoritumus az orrgarat daganatok kivizsgálása során

Anamnézis

Fizikális vizsgálat

Indirekt és direkt endoszkópos garat-gégevizsgálat

Szövetmintavétel

Staging vizsgálatok; N2, N3 stádium és WHO Gr 2 szöveti differenciáltsági fok mellett PET/CT indokolt.

2.10.2. Diagnosztikai algoritmus orrgarat daganatos betegek követése során

Fizikális vizsgálat és endoszkópos (direkt) tükrözés az első évben 1-3 havonta, 2 évig 2-4 havonta, 3-5 évig 4-6 havonta, utána évente.

Mellkas-röntgenvizsgálat (az 1. évben félévente, az 5. évig évente indokolt).

Nyaki CT és/vagy MR: recidivára magas rizikó esetén a kezelés befejezését követő évben 4 havonta, azután félévente, illetve klinikai tumor gyanú esetén.

Aspirációs citológia - regionális nyaki áttét megjelenése, ill. lokális recidíva esetén.

Szövettani vizsgálat - recidíva gyanúja esetén.

Laboratóriumi vizsgálat - Az Epstein-Barr-vírus viralis capsid antigen elleni IgA antitestek és a korai antigén elleni IgG antitestek követése prognosztikai szempontból indokolt. Az a-EA növekedése a tumordiagnózist követő első évben rossz prognózisra utal.

III. Gyógykezelés

A betegek kezelésekor a kombinált kemoterápia, a biológiai terápia, a sebészi kezelés, a radiotherápia és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóba jön.

3.1. Gyógyszeres kezelés:

3.1.1. Metasztatikus illetve recidiváló betegség gyógyszeres kezelése

Előrehaladott tumorok esetén a radiokemoterápia a standard kezelés, (**evidenciaszint: II**.) (ld. 3.3.2. Radiokemoterápia).

A metasztatikus illetve távoli áttétes betegek kezelésekor cél a progressziomentes és a teljes túlélés meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése.

A kemoterápia monoterápiaként és kombinációs formákban egyaránt alkalmazható. A válaszadási arány monoterápia esetén 15-35%, kombinált kezelésnél 30-40%.

Kombinált vagy monoterápiaként alkalmazott kemoterápia során minden 2. ciklus után képalkotó vizsgálat szükséges a progresszió kizárására. Progresszió esetén a terápia megszűntetése, lehetőség szerint más terápia választása, vagy optimális tüneti kezelés szükséges. Kemoradioterápiát követően az utolsó kezelés után 10-12 héttel végzendő képalkotó kontroll a további terápia meghatározása céljából.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Methotrexat 40-60 mg/m^2 hetente egyszer

Docetaxel 40 mg/m2 hetente

Docetaxel 100 mg/m^2 3 hetente.

Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve.
Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve

Carboplatin 300 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 naponta 1.-4. napon

Paclitaxel 175 mg/m^2 1. nap, ifosfamid 1000 mg/m^2 1.-3. napon, carboplatin AUC 6, 1.napon

Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 75 mg/m^2 1. napon 3 hetente ismételve.

1.Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, Bleomycin 15 mg bolusban 1. nap majd 16 mg/m^2 folyamotos infúzióban a Bleomycin 1.-5. nap, folyamatos 5 -Fluorouracil 650 mg/m^2 naponta 1.-5. nap.

2. Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, epirubicin 70-80 mg/m^2 1. nap, Bleomycin 15 mg bolusban 1.nap majd 16 mg/m^2 folyamatos infúzióban a Bleomycin 1.-5. nap.

3.2. Sebészi kezelés:

E tumorok primer kezelése sugár vagy kemoradioterápia, műtét a reziduális tumor, elsősorban a nyaki nyirokcsomóáttétek kezelésében jön szóba (ld. nyaki áttétek kezelése). (**Evidenciaszint: III)**

3.3. Sugárkezelés

3.3.1. Definitív Radioterápia:

≥ 70 Gy a primer tumorra és a kimutatott nyaki áttétekre
≥ 50 Gy a kisebb rizikójú nyirokrégióra
A sugárkezelés technikája nagymértékben befolyásolja mind a tumor-kontrollt, mind a kezelés mellékhatásait. 3D konformális vagy IMRT sugárkezelés javasolt. A céltérfogat meghatározás és az optimális dóziseloszlás képlakotó vizsgálatokon alapuló megtervezésekor az orrgarattumorok terjedési törvényszerűségeinek alapos ismerete, és a fej-nyak tumorok sugárkezelésében való jártasság szükséges.

T1-T2 Sugárkezelés csak ultrafeszültségű sugárforrással végezhető /telekobalt, lineáris gyorsitó/. A sugárkezelés dózisa 66-74 Gy Szövettani szerkezet szerint lehetőleg radiokemoterápiás kezelés javasolt.

Boost intraluminalis kezelés maradéktumor esetén ajánlott 10-16 Gy dózisban frakcionáltan megfelelő after loading applikátor segítségével.

Mezőhatárok: a besugárzás a koponyabázistól a kulcscsontig, elől a choanakig, hátul az accessorius láncot is magába foglalva történik.A felső mezőszél esetén védendő a középfül és a cerebrum sugármezőbe eső része. Tekintettel arra, hogy a gerincvelő toleranciadózisa 44-46 Gy, ezért ezen dózisnál számitógépes dózistervezés alapján a mezőket szét kell választani. A hátsó parajugularis és az accessorius lánc besugárzása a teljes dózisig történik, ezen terület sugárkezelését megfelelő energiájú elektronnal vagy tangencionalis nyaki mezőkkel látjuk el. Az orrgarati daganatok nagy valószínűséggel adnak kétoldali nyaki metastasist, ezért mindkét nyakfél nyirokrégióit sugárkezelni kell

T3 -T4 Definitív sugárkezelés: Radiokemoterápia formájában kell a kezelést végezni a dózisok gyakorlatilag megegyeznek a T1-2 esetében leadott dózisnak. A tumorterjedés irányától függően a koponyabázis sugárkezelésének határa felfelé változhat.

Mezőhatárok: a tumor terjedésének irányától függően módosulnak.

a) felső: a német horizontalis felett 2 cm-re,

d) hátsó: a külső hallójárat vonaláig.

A percutan sugárkezelés intracavitalis brachytherápiával egészíthető ki, akár after loading, akár hagyományos sugárforrással. Az előrement irradiatiótól függően 0,5-1 cm-re dozírozva, 6-15 Gy dózisban egyszeri vagy frakcionált formában.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Relapszus sugárkezelése:

Teleterápia: az előrement sugárkezelés dózisától függően, 10-24 Gy dózisban, két opponáló, vagy elülső centrált mezőből.

Brachytherápia: az előremenet sugárkezelés dózisától függően frakcionáltan, 6-20 Gy dózisban, 0,5-1 cm referenciapontra számítva.

3.3.2. Radiokemoterápia

Radioterápiával szimultán végzett kemoterápia és/vagy biológiai terápia

A radiokemoterápia szignifikánsan csökkenti a lokális recidívák gyakoriságát, növeli a betegek teljes túlélését. Az előrehaladott orrgaratdaganatok esetén a radiokemoterápia hatásosabb, mint az önmagában végzett radioterápia. (**Evidenciaszint: II**)

Radiokemoterápiás protokoll:
Ciszplatin (DDP) 100 mg/m^2, 1., 22., 43. napon. (Veseműködés beszűkülése esetén Carboplatin.)
1.-4. napon Carboplatin 70 mg/m^2 és folyamatos 5-Fluorouracil 600 mg/m^2/nap, 3 hetente ismételve a sugárterápia alatt.

Al-Sarraf

3.4. Az orrgarat tumorok ellátási algoritmusa: (Evidenciaszint: III.)

T1, T2 N0 M0: sugárkezelés az epipharynxra és elektív sugárkezelés mindkét nyaki régióra

T1 N1-3, T2b-T4 N0-3: kemoradioterápia nagy dózisú cisplatinnal, utána cisplatin-5-fluorouracil adjuváns terápia adható

Bármely T, Bármely N, M1: cisplatin alapú kemoradioterápia, majd sugárkezelés a primer tumorra és a nyaki régióra

Ha a primer tumor gyógyult, de residuum van a nyakon: radikális nyaki blokkdisszekció.

IV. Rehabilitáció

4.1. Speciális teendők:

Műtétet vagy nem műtéti kezelést követően a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a kiesett vagy sérült funkciók helyreállító sebészi kezelése és/vagy helyettesítése megfelelő szakemberek segítségével.

4.2. Fizikai aktivitás:

Az orrgarat-daganat sugárkezelésén és nyaki blokkdisszekción átesett betegnek általában komoly mozgáskorlátozottsága nincs. Nyaki blokkdisszekciót követően kialakult nyak- és vállmozgáskor kialakuló fájdalom, váll-gyengeség gyógytornát igényel.

4.3. Diéta:

A sugárkezelés késői mellékhatásaként kialakult szájszárazsághoz módosított diéta szükséges.

4.4. Betegoktatás

A kezelés késői mellékhatásaival, és azok elviselésével kapcsolatosan szükséges.

V. Gondozás

Rendszeres onkológiai kontroll
A beteg re-szocializációjának figyelemmel kísérése, szükség esetén célzott segítése.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az ellátás megfelelősségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Taamma A, Boussen H, Wibault P, Eschwege F, Armand JP, Simon J, Cvitkovic E. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1324-30.
2. Forastiere AA, Metch B,Schuller DE,Ensley JF, et al.J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
4. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51.
5. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, Madroszyk A, Ronchin P, Schneider M, Bleuze JP, Blay JY, Pivot X. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer.Eur J Cancer. 2004 Sep;40(14):2071-6.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

„IV szintű / D kategóriájú” ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, íly módon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a penis daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A szakmai ajánlások leírása

1. Általános alapelvek

A peniscarcinoma az összes urogenitális daganatok 2-5%-a. Magyarországon és Európában ritka, Paraguayban az urogenitális daganatok 45-46%-a. 40 év alatt alig fordul elő, 60 év feletti korban a leggyakoribb. A kockázatot növeli a phymosis, az ezzel járó smegmaretencio, a krónikus balanitis és a penis egyéb helyén előforduló ismétlődő gyulladások.
Csecsemő- vagy kisgyermekkorban végzett circumcisio preventív, de a 14 éves kor után végzett nem csökkenti a penisrák kialakulását. Diagnózisát csak szövettani vizsgálat alapján lehet kimondani.

1.2. A penisrák rizikófaktorai

A phimosis és az alacsony higiéniaszinttel kapcsolatos krónikus irritáció gyakran összekapcsolható ezzel a tumorral, míg a csecsemőkori circumcisio védelmet nyújt a betegséggel szemben (1) (evidencia 2a). Erős bizonyíték van arra, hogy a HPV type 16 és 18 kapcsolatos a penisrákkal az esetek 50%-ban, csakúgy mint a carcinoma in situ-val és a basaloid és verrucousus esetek 90%-val (1-3) (evidencia 2a).
A legjobb prognosztikus faktor a túlélést illetően a pozitív nyirokcsomók jelenléte, ezek száma és helye, az extracapsularis nyirokcsomó-érintettség (4-9) (evidencia 2a). Ezek a fontos tényezők, amikor számba vesszük a lymphadenectomiás anyag patológiai vizsgálatát követő kiegészítő kezeléseket. A nyirokcsomó metastasis jelenlétének prediktív faktorait részletesen megvizsgálták. Lényeges prediktív faktorok: a primer tumor helye, mérete, gradusa, a penistest inváziója (10-11), és ezen faktorok egymással való kapcsolata (12). E faktorok jelentőségét multivariate elemzéssel bizonyították (7, 8, 13-15) (evidencia 2a), és magas-, közepes-, valamint alacsony-rizikójú csoportok meghatározására használják a nyirokcsomó érintettség szempontjából (9, 11, 12). Ezen rizikócsoportok nemrég széles körű elfogadást és prospektív validálást nyertek az irodalomban (13, 16, 17, 18) (evidencia 2a). Más fontos, különös relevanciával bíró prediktív faktorok a közepes rizikójú csoportban a vascularis lymphaticus terjedés, az invázió mélysége és a primer tumor növekedési módja (19, 20). A molekuláris markerek mint prognosztikus faktorok jelenleg vizsgálat alatt állnak, a klinikai gyakorlatban még nem használatosak (21-23). Ígéretes eredményeket jelentettek a p-53 overexpressioját és a SCC antigén nyirokcsomó érintettségben betöltött szerepét illetően (25): azonban ezeket az eredményeket prospektíven igazolni kell, mielőtt a klinikai gyakorlatban alkalmazásra kerülnének.

1.3. Kiindulási hely

Kb. 50%-ban a glanson, 20%-ban a fitymán és a glanson, 15%-ban a fitymán és a makkon együttesen alakul ki, ritkán a frenulumon, a penis bőrén és egyéb helyen (5%).

1.4. A primer tumor terjedésének irányai

A tumor infiltrálja a subepithelialis kötőszövetet, a corpus spongiosumot és a cavernosumot. Komprimálja, majd ráterjed az urethrára, a prostatára. Előrehaladott esetekben ráterjedhet a herezacskóra vagy az os pubisra, illetve a környező szövetekre. A bőr kifekélyesedhet, váladékozhat. A bőrben satelita csomók is keletkezhetnek.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.5. A regionális metastasis irányai

Senitel nyirokcsomók: a vena saphena magna vena femoralisba ömlésénél található nyirokcsomók.
A penis nyirokútjai a felületes (fascia lata feletti), majd mély (fascia lata alatti) inguinalis, végül a pelvikus (ext. és int. iliacalis, obturator) nyirokcsomókba vezetnek. Minden szinten kétoldali összeköttetés van a nyirokutak között. A kettő vagy több nyirokcsomó metastasissal bíró betegek 22-56%-ában medencei nyirokcsomó áttét észlelhető (7-9) (evidencia 2b). A nem tapintható nyirokcsomókkal bíró betegek 20%-ában micrometastasis van. A nyirokcsomó áttétek gyakoriságát befolyásolja az invázió mélysége, a tumor-grade, az ér- és nyirokér érintettség, a corpus cavernosum érintettsége és ezek előrehaladási módja, valamint az egymáshoz való viszonya (10-12) (evidencia 2a). Az összes penis tumorra vonatkoztatva az 5 éves túlélési ráta 52%. Amíg a hisztológiailag negatív nyirokcsomójú betegek esetén a túlélési ráta 66%, addig a pozitív nyirokcsomójú betegeknél 27% (4-6, 8, 13-15) (evidencia 2a), és 0-38,4% a pelvikus nyirokcsomó pozitív betegekben (4, 8, 9, 16) (evidencia 2b). A legtöbb beteg idős, a daganat növekedési üteme lassú. A daganat miatti halálozás általában a lokális komplikációk, mint gyulladás, a kifekélyesedett tumor vagy lágyéki metastasisok vérzésének következménye.
A terjedés lépésről lépésre történik: a lágyéki nyirokcsomó áttétet követi a medencei, majd a távoli érintettség. Extrém ritka a pelvikus vagy távoli metastasis inguinalis pozitivitás nélkül.

2. Szövettani típus

A penis daganatait benignus, praemalignus és malignus tumorokra osztjuk. A továbbiakban csak az utóbbi kettővel foglalkozunk.

Jóindulatú hám eredetű daganat
Condyloma acuminatum
A sulcus coronariushoz közel vagy a preputium belső felszínén kialakuló papilláris, gombaszerűen növekedő, verrucosus, 1 mm átmérőjű vagy annál nagyobb multifokális elváltozás. Mikroszkópos vizsgálatkor központi fibrovasculáris köteg körül kialakuló komplex papilláris mintázatot mutató hiperplasztikus többrétegű laphám, ami eredeti szerkezetét megőrzi. A papillák felszínén a tüskés réteg sejtjeiben vacuolizáció (koilocitozis) jelenik meg. Környezetében T sejtek (CD4) szaporodnak fel. Reaktív jellegű atípia előfordul, de invazív daganat nem bizonyítható. Kórokozój a HPV 6 és 11, a verruca vulgarishoz hasonlóan. Rendszerint mindkét nemben sexuális úton terjed. A daganat recidiválhat, de talaján nem alakul ki verrucosus carcinoma.
Differenciáldiagnosztika: gyöngyházfényű penis plakkok (HPV negatív, hiperkeratotikus elváltozás, koilocytosis és jellegzetes gyulladás jelei nélkül) és verrucosus carcinoma.

2.1. Praecancerosus elváltozások

Spondarikus malignizálódó csoport:

- Cutan szerv
- Bowenoid papulosis

Magas rizikójú malignizálódó csoport:

- Intraepithelialis neoplasia (eryth., Queyrat, Bowen-kór)
- Lichen sclerosis: circumcisio, rendszeres követés leginkább olyankor, amikor circumasio után a bőrelváltozás nem javul

2.1.1. Leukoplakia: a glans vagy preputium hámján fehér parakeratotikus elváltozás.
2.1.2. Az erythroplasia (Queyrat) a glans bőrén jelentkező in situ carcinoma, körülírt, bársonyos, nedvedző vörös folt.
2.1.3. A Bowen-kór a penis hámján kialakuló körülírt, a felszínen szabálytalan, fokozott szaruképződéssel járó obligát praecancerosis, a környező kötőszövetben gyulladásos beszűrődéssel jár együtt.
2.1.4. A bowenoid papulosis szöveti képe megegyezik a Bowen-kórével, azonban fiatal felnőttekben kialakuló, multiplex megjelenésű daganat. A HPV 16 típusának DNS szekvenciáit a legtöbb betegnél kimutatták.
2.1.5. A Buschke-Löwenstein tumor (óriás condyloma) a penis kiterjedt destrukcióját okozó, és így a malignus daganatokat utánzó óriás condyloma acuminátum. Differenciál-diagnosztikai szempontból fontos elváltozás. HPV 6 és 11 fertőzéssel jár együtt. Lokálisan invazív elváltozás, recidiválhat, ritkán ad távoli áttétet. Szövettani megjelenésére a condyloma acuminátumhoz hasonló exophit, jól differenciált papilláris laphám növekedés, a koilocitózis és a kötőszövet felé terjedő széles nyúlványok jellemzők. Jelentős citológiai atypia nem alakul ki.
2.1.6. A balanitis xerotica obliterans (BXO) gyermekkorban jelentkező hímvessző elváltozás, ami ritkán megelőzheti a penis laphámrák kialakulását. A glans bőre hegesen sorvadt és a húgycső nyílását beszűkítheti. A glans bőrének craurosisa, viszkető zsugorodása, atrophiája is ide sorolható, ami idős férfiakon jelentkezik. A genitális papilloma vírusok

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

nem mutatnak erős asszociációt a BXO-val. A rosszindulatú daganat korai felismerése a kedvező kórlefolyást eredményezheti.

2.2. Rosszindulatú elváltozások

2.2.1. Elszarusodó és nem elszarusodó laphámrák.

A penis invazív carcinomái közül a leggyakoribb. Az etiológiai faktorok között a spermában koncentrálódó carcinogének és a HPV 16 és 18 a legjelentősebbek. Biológiai viselkedés alapján a daganat négy különböző típusát lehet elkülöníteni:

1) ***Superficiálisan terjedő típus (42%)***
   Két fázisa különböztethető meg: infiltráló és extenzíven terjedő carcinoma. In situ formája ráterjed a penis nagy részére, így radikálisan terjed, néha még az urethrát is eléri.
2) ***Vertikálisan terjedő típus (32%)***
   Egy gócban alakul ki, magas malignitású daganat, ami mélyen beterjed a penis állományába, mellett in situ carcinoma komponens nem fordul elő.
3) ***Verrucosus típus (18%)***
   Alacsony malignitású forma, papilláris vagy anophit növekedésű daganat.
4) ***Multicentrikus típus (8-9%)***
   Kettő vagy több, egymástól függetlenül jelentkező primer daganat, amelyeket egymástól nem daganatos mucosa választ el.

2.2.2. Melanoma malignum

2.3.3. Sarcoma

2.4. Várható biológiai viselkedés

Mivel a betegek az első tünetek jelentkezése után általában csak több mint 1 évvel jelentkeznek orvosnál, a diagnózis időpontjában az esetek 15-30%-ban regionalis nyirokcsomó, 5%-ban távoli metastasisok (máj, tüdő, csont) mutathatók ki. Laphámrák esetén superficialisan terjedő típusnál 40%-ban, verticalisan terjedő típusnál 80%-ban, multicentrikus típusnál 33%-ban, verrucosus típusnál ritkán várható nyirokcsomó metastasis. A túlélést illető legjelentősebb prognosztikai faktor a nyirokcsomóérintettség ill. az extracapsularis terjedés jelenléte vagy hiánya, a pozitív nyirokcsomók száma és helye. A nyirokcsomóérintettség valószínűségét a primer tumor invazivitása, gradusa, a vascularis ill. lymphaticus terjedés, corpus cavernosum infiltratio jelenléte, a növekedés módja határozza meg. (alacsony, közepes ill. magas rizikó, lásd később!)

2.5. TNM- rendszer (UICC 2002)

Tx	Primer tumor nem ítélhető meg
T0	Primer tumor nem igazolható
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Noninvasiv verrucosus carcinoma
T1	A tumor ráterjed a subepithelialis kötőszövetre
T2	A tumor ráterjed a corpus cavernosumra vagy spongiosumra
T3	A tumor ráterjed az urethrára vagy a prosztatára
T4	A tumor más szomszédos szerveket is infiltrál
Nx	Regionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg
N0	Nincs regionális nyirokcsomó áttét
N1	Egy superficiális, inguinális, áttétes nyirokcsomó
N2	Multiplex vagy bilateralis, superficialis, inguinalis nyirokcsomó áttétek
N3	Mély inguinalis vagy pelvikus, unilateralis vagy bilateralis nyirokcsomó áttétek
Mx	Távoli áttét nem ítélhető meg
M0	Nincs távoli áttét
M1	Távoli áttét mutatható ki

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.5.1. Szövettani grading (UICC 2002)

$Grade_x$	Grade nem ítélhető meg
$Grade_1$	Jól differenciált
$Grade_2$	Közepesen differenciált
$Grade_{3-4}$	Gyengén differenciált vagy differenciálatlan tumor

2.5.2. Klinikai stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Stádium I.	T1	N0	M0
Stádium II.	T1-2	N0-1	M0
Stádium III.	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Stádium IV.	T4	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
	T1-4	N0-3	M1

II. Kivizsgálás és utánkövetés

3. Diagnosztikai teendők

3.1. Diagnosztikai algoritmus a kezelés előtt

3.1.1. Primer tumor

A gyanús peniselváltozással bíró beteget fizikális vizsgálatnak vetjük alá, ez már sokszor elégséges a diagnózis és staging megállapításához, csakúgy mint a terápiás terv felállításához.

Lényeges rögzíteni:

- a peniselváltozást és a gyanús területek átmérőjét
- a penisen való elhelyezkedést
- az elváltozások számát
- az elváltozások megjelenését (papillaris, nodularis, ulcerosus vagy lapos)
- kapcsolatot más struktúrákkal (pl. submucosa, corpus spongiosum és/vagy cavernosum, húgycső)
- az elváltozás színét, határait

Cytológiai vagy szövettani diagnózis feltétlen szükséges a terápiás döntés előtt. A cél nemcsak a patológiai diagnózis igazolása, hanem a tumor gradusának mghatározása is. Ezen információ segít a terápiás döntésben a primer tumort illetően, valamint abban, hogy rizikócsoportokat képezzünk a regionális nyirokcsomók kezelését illetően (1). A patológus preferenciáját is figyelembe kell venni, amikor a legmegfelelőbb szövettani diagnosztikus módszert választjuk. Kórbonctanni diagnózis állítható fel incisios biopsia, tissue core biopsia, finomtű aspiráció vagy kefebiopsia (mint cervixrák) alkalmazásával. Excisios biopsia szintén használható az előbőrön, vagy más alkalmas területen elhelyezkedő kis eltérés konzervatív megközelítése céljából.

Diagnosztikus képalkotás, UH vagy MRI segíthet a turmorinvázió, különös tekintettel a corpus cavernosum infiltráció megítélésében (2-3) (evidencia 3). Azonban a penis UH-ot néha nehéz elvégezni és megbízhatatlan módszer a mikroszkópikus infiltráció detektálásában (4).

3.1.2. Regionális nyirokcsomók

A gondos lágyéktáji fizikális vizsgálat fontos, figyelembe véve az alábbiakat:

Nem tapintható nyirokcsomók

Ha a nyirokcsomók nem tapinthatóak, képalkotó, illetve szövettani vizsgálat nem indikált. Ha a primer tumor vizsgálata során rossz prognosztikus faktorokra derül fény, tanácsos patológiai, sebészi inguinalis staging vizsgálatot végezni (ld. később). Mindazonáltal a Cabanas-féle sentinel nyirokcsomó biopsia (5) nem javasolt, mivel 25%-os fals-negatív rátát jelentettek (9-50%-ig) (6). Viszont beszámoltak dinamikus sentinel nyirokcsomó biopsiáról (isosulphan blue és/vagy

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

99mTc-colloid suphur), amely egy ígéretes új eljárás (7, 8). Az előzetes eredmények alapján a specifitás 100%, a szenzitivitás 78-80% (9-12) és ezt nemrég egy prospektív vizsgálat is igazolta (13) (evidencia 2a). E metódus szenzitivitását és specificitását randomizált vizsgálatokkal kell igazolni.

Tapintható nyirokcsomók

A következő paramétereket kell rögzíteni tapintható nyirokcsomók esetén:

- a csomók átmérője
- egy vagy kétoldali elhelyezkedés
- tapintható csomók száma oldalanként
- a csomók mobilis vagy fixált volta
- kapcsolat egyéb struktúrákkal (pl. bőr, Cooper-szalag), figyelemmel az infiltrációra, perforációra, stb.
- alsó végtagi és/vagy scrotalis oedema jelenléte

A tapintható inguinalis nyirokcsomók 50%-a a penisrák diagnózisa idején reaktív csomó, és nem metastasis. Ezzel ellentétben az utánkövetés során megjelenő megnagyobbodott nyirokcsomók majdnem 100%-a metastatikusnak bizonyult (14-16) (evidencia 2a). Ennélfogva a regionális nyirokcsomókat néhány héttel a primer tumor kezelése után kell kivizsgálni, hogy időt adjunk a gyulladásos reakció visszahúzódásának.

A szövettani diagnózis magába foglalja az aspirációs biopsiát, a tissue core biopsiát és a nyílt műtéti biopsiát, a patológus preferenciájától függően (17, 18) (evidencia 2b). Negatív biopsiás eredmény és klinikailag gyanús nyirokcsomó esetén ismételt biopsia vagy excisios biopsia végzendő. A képalkotó vizsgálatokat (CT, MRI) kiterjedten alkalmazzák, de nagyon drágák, és inkább hasznosak staging vizsgálatokra, mint korai detektálásra. A PET jelenleg vizsgálat alatt (19).

3.2.3. Távoli áttétek

Távoli metastasisok keresésére képalkotó vizsgálat csak akkor indokolt, ha igazolt pozitív nyirokcsomó van (20-21) (evidencia 2b). Az inguinalis áttéttel bíró beteg medencei vagy retroperitonealis metastasisainak felfedésére kismedencei/hasi CT-t használnak. Bár ez nem egy megbízható diagnosztikus metódus (22), a kismedencei metastasis felderítése hatással van a kezelésre és a prognózisra) 23-24). Mellkas felvételt pozitív nyirokcsomókkal bíró betegnél, csontizotóp vizsgálatot csak panasz esetében kell végezni.

1. táblázat: Diagnosztikus ütemterv penisrák esetén

	Kötelező	**Javasolt**	**Opció**
Primer tumor	Fizikális vizsgálat Cytológiai vagy szövettani diagnózis	UH (corpus cavernosum, invázió gyanúja esetén)	MRI (nem egyértelmű UH esetén)
Regionális nyirokcsomó Nem tapintható Tapintható	 Fizikális vizsgálat Cyt. vagy hist. diagnózis	Dynamic sentinel node biopsy	
Távoli áttét		Medence CT (ha ing. nycs. +) Hasi CT (ha medencei nycs. +) Mellkas rtg. (ha nycs. +)	Csontizotóp (symptomatikus beteg esetén

2. táblázat: Irányelvek a penisrák diagnózisához

Primer tumor
1. A fizikális vizsgálat kötelező, a tumormorfológia, karakterisztika rögzítendő (ajánlás típusa B)
2. Cytológiai vagy szövettani diagnózis kötelező (ajánlás típusa B)
3. Képalkotó vizsgálat: penis UH javasolt a corpus cavernosum invázió megítélésére Nem egyértelmű lelet esetén az MRI opció (ajánlás típusa: C)
Regionális nyirokcsomók
1. A fizikális vizsgálat kötelező (ajánlás típusa: B)
2. Nem tapintható nyirokcsomó esetén képalkotás, hisztológiai vizsgálat, nem indikált Dynamic sentinel node biopsia a közepes és magas rizikójú betegcsoportban hasznos és indokolt (ajánlás típusa: B)
3. Tapintható nyirokcsomó esetén kötelező a nyirokcsomó morfológia és karakterisztika rögzítése és hisztológiai diagnózis nyerése (ajánlás típusa: B)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Távoli áttét (csak nyirokcsomó metastasisos beteg esetén) (ajánlás típusa: B)
1. Medencei/hasi CT javasolt (pozitív medencei nyirokcsomó)
2. Mellkas rtg. javasolt
3. Specifikus esetben a rutin labor opció
4. Csontizotóp csak tünetek esetén

3.1. Betegkövetés

3. táblázat: Irányelv a penisrák utánkövetéséhez

Primer tumor
• Konzervatíve kezelt betegek: 2-évig 2-havonta, majd 1 évig 3-havonta, hosszú távon 6-havonta. Fizikális és önvizsgálat végzendő. (ajánlás típusa: C)
• Részleges vagy teljes penectomián átesett betegek: 2 évig 4-havonta, majd 1 évig 6-havonta, majd évente (ajánlás típusa: C)
Regionalis nyirokcsomók és távoli metastasisok
• Ha a primer tumor műtéte után a beteg surveillance programba került, lágyéktáji vizsgálat 2 évig 2-havonta, majd 1 évig 3-havonta, ezután 2 évig 6-havonta. (ajánlás típusa: C)
• Ha inguinális lymphadenectoma történt (pN0) fizikális vizsgálat javasolt 2 évig 4-havonta, majd 1 évig 3-havonta. Ezt követően nem kötelező a beteget követni. (ajánlás típusa: C)
• Ha inguinalis lymphadenectomia történt (pN1-3), nincs specifikus utánkövetési szabály. Az intézet által megszabott időközönként fizikális vizsgálat, CT, mellkas RTG végzendő. (ajánlás típusa: C)
• Csontizotop és más vizsgálat csak panaszos esetben végzendő.(ajánlás típusa: B)

III. Gyógykezelés

4. A terápia általános elvei

4.1. Primer tumor

4.1.1. Penis intraepithelialis neoplasia

Penis intraephitelialis neoplasia esetén penismegtartó stratégia ajánlott.
Az alábbi kezeléseket alkalmazták sikeresen(1, 2) (evidenica 3).

- Laser terápia (CO_2, Nd-YAG)
- Kryoterápia
- Fotodynamiás terápia
- Helyi imiquimod 5%
- 5-fluorouracil kenőcs
- Localis excisio
- Mohs' surgery

A terápiás megközelítés a sebész és a beteg preferenciája és az elérhető technológia határozza meg.

4.1.2. Stádium Ta-1 G1-2

Azon betegeknek, akik rendszeresen utánkövethetők, penismegtartó stratégia javasolt, pl. laser (3-7), localis excisio rekonstrukcióval (8-10), radioterápia vagy brachyterápia (11-16), glansectomia (10-17) (evidencia 2a). Radio- és laserkezeléssel a szervmegtartás 55-84%-ban lehetséges.
Nincs különbség a localis rekurrencia rátában (15-25%), a micrographiás sebészet, külső besugárzás, intersticiális brachyterápia, és laserkezelés között. Azonban a hagyományos konzervatív sebészeti megoldás kiújulási rátája változó, 11-50% (10). E kezelési módszerek alkalmazása során a sebészi szél patológiai vizsgálata létfontosságú, hogy a lokális kiújulás rátáját 9-24%-ra csökkentsük (9, 18, 19) (evidencia 2b). Aprólékos utánkövetés feltétlen szükséges ahhoz, hogy a betegség helyi kiújulását kezelni tudjuk, amint az szükségessé válik. Azon betegeknél, akiknél a rendszeres utánkövetés nem valósítható meg, részleges penisamputáció opcionálisan javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.1.3. Stádium T1 G3, T2, T>2

Részleges vagy teljes penisamputáció vagy emasculatio a tumor kiterjedés függvényében a standard kezelés (2, 10, 21, 22) (evidencia 2a).
Válogatott esetekben (ha a tumor a glans kevesebb, mint felét érinti és a beteg hajlandó a szoros utánkövetésre) a konzervatív stratégia alternatíva lehet (17, 23) (evidencia 2b).
Klinikai vizsgálat keretén belül végzett, indukciós kemoterápiát követő konzervatív megoldás kísérletinek mondható. E módszerrel ígéretes eredményekről számoltak be, még corpus cavernosum infiltráció esetén is (12, 24-26) (evidencia 3).

4.1.4. Lokális tumor-rekurrencia

Konzervatív kezelést követő lokális rekurrencia esetén második konzervatív kezelés javasolt, ha nincs corpus cavernosum invázió (7, 20) (evidencia 2b). Azonban ha nagy kiterjedésű vagy mélyen infiltráló kiújulás észlelhető, részleges vagy teljes amputáció javasolt.

4.2. Regionális nyirokcsomók

Penisrák esetén a kezelés sikere a nyirokcsomó státuszától és azok kezelésétől függ. A pozitív nyirokcsomókkal bíró betegeknél a lymphadenectomia hatásos kezelés (21, 22, 27-29) (evidencia 2a). Azonban e kezelés magas morbiditású, 30-50% (2, 30) még a modern technikai módosítások esetén is (31-33). E morbiditási adatok kizárják a lymphadenectomia profilaktikus alkalmazását, bár a kép ellentmondásos (1, 34). Az ésszerű műtéti döntéshez igen körültekintő lágyékvizsgálatra és a pozitív nyirokcsomók prediktív faktorainak tudatos keresésére van szükség (35-37).

4.2.2. Nem tapintható nyirokcsomók

A prognosztikus faktorok elemzése alapján a nyirokcsomó metastasisok szempontjából három rizikócsoport különíthető el (3, 4, 38, 39) (evidencia 2a).
Alacsony rizikójú csoport (pTis, pTaG1-2 vagy pT1G1): surveillance erősen javasolt a lágyéki nyirokcsomókban kevesebb, mint 16,5%-ban kialakuló occult mikrometastasis lehetőse miatt (38-40) (evidencia 2a). Ha a beteg rendszeres utánkövetése nem lehetséges, módosított inguinalis lymphadenectomia opció.
Közepes rizikójú csoport (T1G2): A terápiás döntésben figyelembe kell venni a vascularis vagy lymphaticus inváziót és a növekedési módot (35-37) (evidencia 2a).
Vascularis vagy lymphaticua invázió hiányában vagy a primer tumor felületes növekedése esetén a surveillance programba vétel kötelező. Azonban módosított lymphadenectomia javasolt vérér- vagy nyirokér invázió, vagy infiltráló növekedésmód esetén. Az utóbbi időben használt dinamikus sentinel nyirokcsomó biopsia helyettesítheti a prediktív faktorok alkalmazását ebben a rizikócsoportban a módosított lymphadenectomiás döntést illetően (41) (evidencia 2a).
Magas rizikójú csoport (T3, T>2, G3): Módosított vagy radikális inguinális lymphadenectomia ajánlott. E betegcsoportban az occult metastasisok incidenciája 68-73% (4, 38-40) (evidencia 2a).
A módosított lymphadenectomia radikálissá tehető, ha pozitív nyirokcsomókat igazol a gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálat.

4.2.3. Tapintható nyirokcsomó szövettani pozitivitással

Tapintható pozitív nyirokcsomók: Kétoldali radikális inguinalis lymphadenectomia javasolt.
Vitatott, mikor szükséges kismedencei lymphadenectomiat végezni. Azonnali vagy halasztott, pelvikus lymphadenectomia végezhető azokban az esetekben, amelyekben két vagy több pozitív nyirokcsomót vagy extracapsuláris inváziót mutat a gyorsfagyasztott biopsiás anyag, vagy a standard patológiai vizsgálat. Ezekben az esetekben a pozitív kismedencei nyirokcsomók incidenciája 30%-ig emelkedik (28) (evidencia 2b).
Összességében a pelvikus nyirokcsomók pozitivitásának valószínűsége 23%, ha 2-3 lágyéki nyirokcsomó érintett, és 56%, ha háromnál több (42) (evidencia 2b). Ezekben az esetekben a metastasisok gyakran mikroszkópikusak és a gyógyulás esélye 14-54% (28, 43) (evidencia 2b).
Amennyiben az ellenoldali lágyéktájon nincs tapintható nyirokcsomó, ott módosított lymphadenectomia végezhető kezdésnek, mely kiterjeszthető, ha pozitív nyirokcsomókat találnak gyorsfagyasztott biopsiával.
Fixalt inguinalis nyirokcsomók, vagy klinikailag pozitív pelvikus csomók (CT vagy MRI): Indukciós kemoterápia részleges vagy teljes választ hozhat 21-60%-ban (35, 42-51) (evidencia 2b). Ezt követően radikális ilio-inguinalis lymphadenectomia javasolt (4, 34, 42, 44, 51) (evidencia 2b), azonban ezt a stratégiát klinikai vizsgálat részeként szükséges alkalmazni.

Egy másik lehetőség a preoperatív radioterápia (52-54), de a besugárzás utáni lymphadenectomia megnövekedett morbiditását komolyan figyelembe kell venni. (22) (evidencia 3). Mindazonáltal ez a módszer hasznosnak bizonyult más típusú rákok, pl. rektális ill. fej-nyaki daganatok esetén.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Utánkövetés során tapinthatóvá váló nyirokcsomók megjelenése: surveillance alkalmazása esetén tapinthatóvá váló nyirokcsomóknál kétfajta kezelés ajánlott:

- Az első kezelés a bilaterális radikális inguinalis lymphadenectomia
- A második kezelés a tapintható nyirokcsomó oldalán végzett inguinalis lymphadenectomia, amennyiben hosszú tünetmentes idő követte a primer tumor ellátását. Surveillance után mindkét oldalon szinkron szokott pozitív nyirokcsomó kialakulni, vagy legalábbis gyors egymásutánban. Iniciális egyoldali inguinalis nyirokcsomó-rekurrencia után az ellenoldali pozitivitás késői kialakulása 10%-os valószínűségű (55) (evidencia 3). Ilyen esetben egyoldali lymphadenectomia végezhető, de szoros követés szükséges. Azonban ha ilyen műtétnél egynél több pozitív nyirokcsomó igazolódik, az okkult ellenoldali érintettség valószínűsége kb. 30% és ez korai kétoldali inguinális lymphadenectomiát tesz szükségessé (29) evidencia 3).

Ha a patológiai vizsgálat két vagy több pozitív nyirokcsomót vagy extranodalis terjedést bizonyít, adjuváns kezelés szükséges, mivel e betegek prognózisa rosszabb, mint azoké, akik csak egy nyirokcsomóáttéttel bírnak (51-58) (evidencia 2a). Fázis II. vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy adjuváns kemoterápia hasznos e betegek esetében (51, 56-58) (evidencia 2b). Azonban az ilyen adjuvans programok csak kontrollált klinikai vizsgálatok keretében végzendőek. Még kevesebb az adat adjuváns radioterápiáról (52, 54) (evidencia 3).

4.2.4. Ritka szövettani típusú tumorok

- **Melanoma.** Részleges vagy teljes penisamputáció és en bloc bilateralis ilioinguinalis lymphadenectomia.
- **Sarcoma.** A gyakori recidívák miatt agresszív terápia szükséges (akár teljes penisamputáció is). Ha regionalis nyirokcsomó nem tapintható, dissectio nem szükséges.
- **Metastasisok.** A sebészi megoldások (excisio, amputatio) csak palliatív értékkel bírnak.

4.2.5. Technikai szempontok a penisrák sebészi kezeléséhez

Primer elváltozás
A konzervatív kezelési lehetőségek közötti választás legfőbb tényezője a beavatkozás simplicitása, morbiditása, a sebész gyakorlata. Brachytherapia előtt a circumcisio kötelező.

Részleges penisamputatio
Tradicionalisan 2 cm-es tumormentes sebszélt kell biztosítani. Bár ez valószínűleg több, mint elegendő, alapvetően szükséges a daganatmentes szél patológiai igazolása. 10 mm-es ép sebészi szél elegendő lehet (63), G3 tumor esetén 15 mm (64) (evidenciaszint 2b).

Radicalis inguinalis lymphadenectomia
Határai: ligamentum inguinale, adductor izom, sartorius izom, arteria és vena femoralis mint a dissectio alapja.

Módosított inguinalis lymphadenectomia
A vena saphena megtartható, a lateralis és alsó határ is csökkenthető 1-2 cm-rel. E módosításokkal ez egy biztonságos beavatkozás, és a szövődmények, morbiditás rátája alacsonyabb a radicalis ilio-inguinalis lymphadenectomia esetén (31-34) (evidenciaszint: 2b).

Lymphadenectomia
A lymphadenectomia morbiditása még mindig magas a sebészi technika alább részletezett fejlődése ellenére is:

- Vastagabb és kevésbé kiterjedt bőrlebenyképzés a bőrnecrosis csökkentése érdekében
- Femoralis erek védelme sartorius izommal történő befedéssel
- V. saphena megőrzése az alsó végtagi oedema csökkentésére
- Anticoagulatio a műtét alatt és azt követően a mélyvenás thrombosis és tüdőembolia megelőzésére

Az MD Anderson Cancer Center-ben a profilaktikus és terápiás dissectiók complicatióinak incidenciáját alacsonyabbnak találták a palliatív beavatkozásokénál. Az utóbbiaknál a súlyos szövődmények is gyakoribbak voltak. (30)

Medencei lymphadenectomia
A medencei lymphadenectomia magában foglalja az iliaca externa körüli és az ilio-obturator nyirokcsomóláncot, határai:

- Proximalisan az iliaca-bifurcatio
- Lateralisan a n. ilioinguinalis
- Medialisan a nervus obturatorius

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.3. A primer tumor és a nyirokrégiók sugárkezelése

4.3.1. Általános szempontok

- A kezelés indikációja lehet posztoperatív, definitív és palliatív.
- A kezeléshez elengedhetetlen a pozitív szövettani lelet. A posztoperatív kezeléshez szükséges a műtéti leírás is.
- A primer sugárkezelés történhet teleterápiával speciális, dózishomogenitást biztosító applikátorral, brachyterápiával (LDT vagy HDR technikával), illetve a kettő kombinációjával. Egyedüli sugárterápiával korai esetekben a lokális kontroll 55-80%-os. Jól kooperáló, a követésben együttműködő betegnél választható szervmegtartó alternatívája a sebészi kezelésnek (evidencia 2a).
- A monomodalitás jobb eredményt hozott, mint a kombinált sugárterápia (evidencia 2a).
- Negatív inguinalis nyirokcsomók esetén a profilaktikus besugárzás általában nem indikált.
- Sugárkezelés előtt javasolt a circumcisio, az oedema és a következményes necrosis megelőzésére.

4.3.2. Céltérfogatok

- Postoperatíven a tumorágy/primer besugárzáskor az egész penis
- Kétoldali inguinalis nyirokrégió
- Kétoldali inguinalis nyirokrégió + kismedencei nyirokrégió

4.3.3. Dozírozás

4.3.3.1. Dózisok a primer tumor egyedüli sugárkezelésekor:

Tis Ta	50 Gy a tumorra
T2-4	50 Gy a teljes penisre + 10 Gy dóziskiegészítés a tumorra

4.3.3.2. Dózisok a nyirokrégiók sugárkezelésekor blokk-dissectio nélkül:

N0	Nem szükséges besugárzás: Tis, Ta, T1 és G1-2 esetén
N0	50 Gy bilaterális inguinára: T2-4 és T1, G3 esetén (elvégzése kérdéses, nincs rá evidencia)
N1	50 Gy bilaterális inguinára + 10 Gy dóziskiegészítés a makroszkópos tumoros régióra
N2	50 Gy bilaterális inguinára + 16 Gy dóziskiegészítés a tumoros régióra és 50 Gy a kismedencei nyirokrégióra
N3	50 Gy bilaterális inguinára + 16 Gy dóziskiegészítés a tumoros régióra és 50 Gy a kismedencei nyirokrégióra + 6 Gy dóziskiegészítés a makroszkópos pelvicus tumorra

4.3.3.3. A nyirokrégiók posztoperatív sugárkezelése blokk-dissectiókat követően

A kismedencei lymphadenectomiat követő sugárterápia minden esetben egyedi megfontolást igényel a magas komplikációs ráta miatt (evidencia 3). Főbb irányelvek:

pN0	Nem szükséges sugárkezelés
pN1	Nem szükséges sugárkezelés, csak ha tokinfiltráció vagy bőr áttörő nyirokcsomó metastasis áll fenn, ilyenkor 50 Gy bilaterális inguinára.
pN2	50 Gy bilaterális inguinára + 10 Gy dóziskiegészítés az érintett oldalra és 50 Gy a kismedencei nyirokrégióra
pN3	50 Gy bilaterális inguinára + 10 Gy dóziskiegészítés az érintett oldalra és 50 Gy a kismedencei régióra

4.3.4. A sugárterápia technikája

4.3.4.1. A primer tumor egyedüli sugárkezelése

- Kontakt, felületi vagy félmély röntgenbesugárzás
- Nagy energiájú külső sugárkezelés bolussal (víz vagy szövetekvivalens anyag)
- Low-dose-rate (= LDR) brachyterápia (1-2 soros tűzdelés, moulage)
- High-dose-rate (= HDR) frakcionális brachyterápia (moulage)

4.3.4.2. A nyirokrégiók sugárkezelése

4.3.4.3. Kétoldali inguina

- linearis gyorsítóval 6-18 MV fotonenergiával
- a-p és p-a mezőkből
- a különböző testtájak eltérő szövetvastagsága miatt körültekintő dózistervezés szükséges

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.4. Kemoterápia

4.4.1. Felületes noninvazív rákok vagy praecarcinosisok esetén kis elváltozásoknál podophyllin-ecsetelés, vagy 5%-os 5-Fluorouracyl-tartalmú kenőccsel (Efudix) hatásos lehet (evidencia 3).

4.4.2. Előrehaladott esetekben monoterápiaként Bleomycin, 5-Fluorouracyl (5-FU), Methotrexat, Cisplatin vagy ezek kombinációi használatosak (evidencia 3).

4.4.3. Kombinált cytostaticus protokollok

4.4.3.1. Vincristin + Methotrexat + Bleomycin [1-3] (VMB) (evidencia 2b)

Vincristin	1,0 mg/m^2	1. nap i.v.
Methotrexat	40 mg/m^2	1. nap. i.v. inf.
Bleomycin	15 mg	1., 5. nap im.

10-12 hétig hetente

4.4.3.2. Cisplatin + Methotrexat + Bleomycin [4-6] (CMB) (evidencia 2b)

Cisplatin	75 mg/m^2	i.v. (1 órás inf.-ban)	1. napon
Methotrexat	25 mg/m^2	i.v. (bolusban)	1-8. napon
Bleomycin	10 mg/m^2	i. v. (bolusban)	1. és 8. napon

4.4.3.3.a. Dupla dózisú Cisplatin + nagy dózisú 5-Fluorouracyl [4, 6, 7] (evidencia 2b)

5-Fluorouracyl	900 mg/m^2	1-4 (-5) nap iv. inf. 4 órán át
Cisplatin	30-40 mg/m^2	1-4 (-5) nap iv. inf.

Bőr hidrálás és Mannitol adása mellett 4 hetente ismételhető.

4.4.3.3.b. Cisplatin + 5-Fluorouracil (PF) (evidencia 2b)

Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (1 órás inf.-ban)	1 napon
5-FU	1000 mg/m^2	i.v. (24 órás inf.-ban)	1-4. napon

4 hetente ismételve, bő hidrálás és Mannitol adása mellett.

Előrehaladott esetekben a kemoterápia lehetőségei erősen korlátozottak és csak ritkán tartósak.

5. Primer kezelés

4. táblázat: Irányelvek a penisrák kezeléséhez

Terápiás ajánlások a primer tumor kezeléséhez
Penis intraepithelialis neoplasia
• Penismegtartó kezelés javasolt (ajánlás típusa: B)
Ta-1 G1-2
• Peniskonzerváló megoldás javasolt
• A szorosan nem követhető betegnél a részleges amputáció opció (ajánlás típusa: B)
T1G3, T2, T>2
• Részleges vagy totalis amputáció, emasculatio a tumor kiterjedésének függvényében a standard módszer (ajánlás típusa: B)
• Válogatott esetekben konzervatív megoldás (ajánlás típusa: B)
• A kemoterápiát követő konzervatív megoldás kísérleti opció (Ajánlás típusa: B)
Konzervatív kezelést követő lokális rekurrencia
• Ismételt konzervatív kezelés javasolt, ha nincs corpus cavernosum invázió (ajánlás típusa: B)
• Részleges vagy teljes penisamputáció, nagy kiterjedésű, infiltráló recurrencia esetén (ajánlás típusa: B)
Terápiás ajánlások a regionalis nyirokcsomók kezeléséhez, nem tapintható nyirokcsomók esetén
Occult metastasis alacsony rizikója esetén (pTis, pTaG1-2, pT1G1)
• Surveillance javasolt
• Surveillance szempontjából megbízhatatlan beteg esetén módosított lymphadenectomia opció (ajánlás típusa: B)
Occult metastasis magas rizikója esetén (pT2, pT>2 vagy G3)
• Módosított vagy radikális lymphadenectomia ajánlott (ajánlás típusa: B)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Occult metastasis közepes rizikója esetén (pT1G2)
• A terápiás döntéshozatalban segít a tumor vascularis- vagy lymphaticus inváziója és növekedési módja (ajánlás típusa: B)
• Szigorú surveillance, pontos és rendszeres utánkövetés opció a fenti leletek hiányában (ajánlás típusa: B)
• A módosított lymphadenectomia opció rossz szövettani típus esetén (ajánlás típusa: B)
• Ha a technológia elérhető, dynamicus sentinel node biopsia isosulphan blue-val és/vagy 99mTc-colloid sulphurral alternatív módszer a lymphadenectomia indikációjában
• A módosított lymphadenectomia radikálissá tehető ha pozitív nyirokcsomót találnak (ajánlás típusa: B)
Terápiás ajánlások a regionalis nyirokcsomók kezeléséhez tapintható, patológiailag pozitív esetben
• Bilateralis radicalis inguinalis lymphadenectomia a standard ajánlás (ajánlás típusa: B)
• Pelvicus lymphadenectomia végzendő legalább 2 pozitív lágyéki nyirokcsomó vagy extracapsularis invasio esetén (ajánlás típusa: B)
• Módosított inguinalis lymphadenectomia végezhető az ellenoldalon, ha ott nem tapintható pozitív nyirokcsomó (ajánlás típusa: B)
• A rögzült inguinalis masszával vagy klinikailag pozitív medencei nyirokcsomóval (CT vagy MRI) bíró beteg indukciós kemoterápiát követő radikális ilio-inguinalis lymphadenecomiával kezelendő (ajánlás típusa: B) • Másik lehetőség a preop. radioterápia, de ennek káros mellékhatásai lehetnek (ajánlás típusa: C)
• Ha surveillance során tapintható inguinalis nyirokcsomó jelenik meg, a két lehetséges ajánlás: 1. Bilateralis radikális inguinalis lymphadenectomia. 2. Ha kettőnél kevesebb a pozitív nyirokcsomó, ezen az oldalon inguinalis lymphadenectomia végezhető a disease-free intervallum függvényében (ajánlás típusa: B) Adjuváns kemoterápia javasolt legalább két pozitív nyirokcsomó vagy extracapsularis terjedés esetén. Másik lehetőség az adjuvans radioterápia. (Ajánlás típusa: C)

5. táblázat: Terápiás ütemterv penisrák esetén

	Kezelés	**Ajánlás**	**Ajánlás**	**Ajánlás**
		Erős	**Opció**	**Kísérleti**
Primer tumor	Konzervatív	Primer/Recurrens Tis, Ta-1G1-2	T1G3, T2, ha az érintettség a glans felénél kisebb	Kemoth. után, tumorválasztól függően
	Teljes/részleges amputatio	Primer/Recurrens T1G3, T2, T>2	Primer/Recurrens Ta-1G1-2 (cons. th. nem alkalmas)	
	Radiotherapia	T1-2<4cm	Ha amputatiot visszautasít	Kemotherapiával kombinációban
Regionalis nycs. (nem tapintható)	Surveillance	Tis, TaG1-2, T1G1, felületesen növő,vascular-negatív vagy dynamikus sentinel node biopsia-negatív T1G2	T2G2-3 (megfelelő ált áll., szoros követés)	
	Módisított LND’	Nodularisan növő vagy vascular-pozitív vagy dynamikus sentinel node biopsia-pozitív T1G2. T1G3, vagy bármely T2	Vascular -negativ, laposan növő vagy dynamikus sentinel node biopsia-negatív T1G2 (szoros követésre nem alkalmas betegek)	
Regionalis nycs. (tapintható csomók)	Radicalis LND’’	Pozitív nycs. induláskor	Plus adjuvans kemoth’’’ vagy radioth.’’’’ (Egynél több poz. nycs.)	

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

	Kezelés	Ajánlás	Ajánlás	Ajánlás
		Erős	Opció	Kísérleti
		Pozitív nycs. surveillance után	Unilateralis LND a poz. oldalon (disease-free intervallum>6 hó, poz. nycs. szám<3)	
	Kemotherapia''' +/- LND	Rögzült ingu. massza, kismedencei poz. nycs. (kemoth-ra alkalmas beteg)		
	Radiotherapia'''' +/- LND		Rögzült massza (kemoth-ra alkalmatlan beteg)	
Távoli metastasisok			Kemotherapia''' vagy palliatív th. (ált. áll-tól, kortól., stb. függően)	

LND: lymphadenectomia
' A módosított LND radicalissá tehető poz. nycs. esetén.
'' Módosított LND végezhető az ellenoldalon, ha ott nem tapintható kóros nycs. Pelvicus LND csak egynél több inguinalis nycs. pozitivitása esetén végzendő.
''' A kemotherápiát klinikai onkológussal kell egyeztetni, lehetőleg klinikai vizsgálat keretén belül.
'''' A radiotherapia eredményei ellentmondásosak, sebészi kezeléssel kiegészítve magas a morbiditás.

6. A relapsus kezelése

6.1. Primer tumor

Tis, T1, Nx, M0 recidíva
- A penis részleges amputációja, szervmegtartó alternatíva (evidencia 2b).
- A szövettantól függően esetleges ilioinguinalis blokk dissectio, majd posztoperatív radio- vagy kemoterápia, vagy indikciós kemoterápiát követően műtét (evidencia 3).

T2, Nx, M0 recidíva
- Totális penisamputáció ilioinguinalis lymphadenectomia, majd lehetőség szerint radio- vagy kemoterápia (evidencia 2a).

Többszöri kiújulás esetén a primer ellátás után, legtöbbször radio- és/vagy kemoterápia jön szóba (evidencia 4).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok" című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Solsona, E, Algaba, F, Horenblas, S, Pizzocaro, G, Windahl, T. Guidelines on Penile Cancer, European Association of Urology, 2006.

Peniscarcinoma rizikófaktorai:

1. Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;205:194-200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11144898&dopt=Abstract
2. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. Am J Surg Pathol 2001;25:673-678. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11342782&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. Picconi MA, Eijan AM, Distefano AL, Pueyo S, Alonio LV, Gorostidi S, Teyssie AR, Casabe A. Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinomas in Argentina: analysis of primary tumors and lymph nodes. J Med Virol 2000;61:65-69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10745234&dopt=Abstract
4. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol 1993;72:817-819. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8281416&dopt=Abstract
5. Ricos Torrent JV, Ramon-Borja JC, Iborra Juan I, Monros Lliso JL, Dumont Martinez R, Solsona Narbon E. (Locoregional treatment of carcinoma of the penis.) Arch Esp Urol 1991;44:667-682. [Spanish] http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1722961&dopt=Abstract
6. Srinivas V, Morse M, Herr E, Sogani P, Whitmore W Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol 1987;137:880-882. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3573181&dopt=Abstract
7. Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:713-722. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9240637&dopt=Abstract
8. Soria JC, Fizazi K, Piron D, Kramar A, Gerbaulet A, Haie-Meder C, Perrin JL, Court B, Wibault P, Theodore C. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. Ann Oncol 1997;8:1089-1098. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9426328&dopt=Abstract
9. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. BJU Int 2001;88:473-483. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11589660&dopt=Abstract
10. Horenblas S, Van Tinteren HV. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 1994;151:1239-1243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158767&dopt=Abstract
11. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32:5-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9266225&dopt=Abstract
12. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monros JL, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. Eur Urol 1992;22:115-118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1478225&dopt=Abstract
13. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerruto MA, Novara G, Cavalleri S, Artibani W. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. Int Urol Nephrol 2002;34:245-250. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12775105&dopt=Abstract
14. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 1996;156:1637-1642. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8863559&dopt=Abstract
15. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, Ayala AG, Pettaway CA. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol 2001;165:1138-1142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11257655&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

16. Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L, Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe. Urology 2001;58:65-68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11445481&dopt=Abstract
17. Stancik I, Holtl W. Penile Cancer: review of the current literature. Curr Opin Urol 2003 Nov;13(6): 467-472. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=14560140&query_hl=37&itool=pubmed_docsum
18. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 2001;165:1506-1509. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11342906&dopt=Abstract
19. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001;9:111-120. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11484498&dopt=Abstract
20. Villavicencio H, Rubio Briones J, Regalado R, Chechile G, Algaba F, Palou J. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32:442-447. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9412803&dopt=Abstract
21. Alves G, Heller A, Fiedler W, Campos MM, Claussen U, Ornellas AA, Liehr T. Genetic imbalances in 26 cases of penile squamous cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 2001;31:48-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11284035&dopt=Abstract
22. Lam KY, Chan KW. Molecular pathology and clinicopathologic features of penile tumors: with special reference to analyses of p21 and p53 expression and unusual histologic features. Arch Pathol Lab Med 1999;123:895-904. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10506441&dopt=Abstract
23. Ornellas AA, Mendes Campos M, Ornellas MH, Wisnescky A, Koifman N, Cabral Harab R. (Penile cancer: flow cytometry study of ploidies in 90 patients.) Prog Urol 2000;10:72-77. [French] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10785922&dopt=Abstract
24. Martins AC, Faria SM, Cologna AJ, Suaid HJ, Tucci S Jr. Immunoexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. J Urol 2002;167:89-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743282&dopt=Abstract
25. Laniado ME, Lowdell C, Mitchell H, Christmas TJ. Squamous cell carcinoma antigen: a role in the early identification of nodal metastases in men with squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int 2003;92:248-250. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12887477&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A regionalis metastasis irányai:

1. Mobilio, G, Ficarra, V. Genital treatment of penile carcinoma. Curr Opin Urol 2001;11:299-304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11371784&dopt=Abstract
2. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis and staging. Urol Clin North Am 1992;19:247-256. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1574815&dopt=Abstract
3. Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: *Adult and Pediatric Urology* 2nd edn. Gillenwater JY (ed). Chicago: Year Book Medical Publisher, 1991, pp. 1643.
4. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151:1244-1249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512656&dopt=Abstract
5. Horenblas S, Van Tinteren H, Delamarre JFM, Lustig V, Van Waardenburg FW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149:492-497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8437253&dopt=Abstract
6. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor Institute of Mila. Arch Ital Urol Androl 1996;68:169-172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8767505&dopt=Abstract
7. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. J Urol 2003;170:359-365. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12853775&dopt=Abstract
8. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penile. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. BJU Int 2001;88:473-483. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11589660&dopt=Abstract
9. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. BJU Int 2000;86:690-693. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11069378&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

10. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. Med Pathol 2001;14:963-968. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11598165&dopt=Abstract
11. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerruto MA, Novara G, Cavalleri S, Artibani W. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. Int Urol Nephrol 2002;34:245-250. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12775105&dopt=Abstract
12. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli R, Ro JY, Ayala AG, Pettaway CA. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer J Urol 2001;165:1138-1142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11257655&dopt=Abstract
13. Derakshani P, Neubauer S, Braun M, Bargmann H, Heidenreich A, Engelmann U. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Urol Int 1999;62:238-244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10567892&dopt=Abstract
14. Demkow T. The treatment of penile carcinoma: experience in 64 cases. Int Urol Nephrol 1999;31:525-531. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10668948&dopt=Abstract
15. Hakenberg OW, Wirth MP. Issues in the treatment of penile carcinoma. A short review. Urol Int 1999;62:229-233. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10567890&dopt=Abstract
16. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol 1993;72:817-819. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8281416&dopt=Abstract
17. Ficara V, Maffei N, Piacentine I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. Urol Int 2002;69:169-173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12372882&dopt=Abstract
18. Schoeneich G, Perabo FGE, Muller SC. Squamous cell carcinoma of the penis. Andrologia 1999;31(Suppl 1):17-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10643514&dopt=Abstract
19. Stancik I, Holtl W. Penile cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol 2003;13:467-472. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14560140&dopt=Abstract
20. Wilbert DM. (Lymph node metastases in penis carcinoma. Therapeutic options and outcome.) Urologe A 1999;38:332-336. [German] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10444790&dopt=Abstract
21. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. Am J Surg Pathol 2001;25:673-678. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11342782&dopt=Abstract
22. Dillner J, von Krogh G, Horenblas, S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000;205:189-193. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11144896&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

23. Picconi MA, Eijan AM, Distefano AL, Pueyo S, Alonio LV, Gorostidi S, Teyssie AR, Casaba A. Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinomas in Argentina: analysis of primary tumors and lymph nodes. J Med Virol 2000;61:65-69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10745234&dopt=Abstract

Diagnózis:

1. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 2001;165:1506-1509. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11342906&dopt=Abstract
2. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. J Clin Ultrasound 2000;28:399-406. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10993967&dopt=Abstract
3. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. BJU Int 2003;91:493-495. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12656901&dopt=Abstract

KÖZLÖNY

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. Horenblas S. The accuracy of ultrasound in squamous cell carcinoma. In: *The Management of Penile Squamous Cell Carcinoma. A Retrospective and Prospective Study*. Thesis. Amsterdam Zoetermeer: BV Export drukkerij, 1993, pp. 71-83.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-466. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=837331&dopt=Abstract
6. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPN, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol 1995;154:1999-2003. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500444&dopt=Abstract
7. Horenblas S. Surgical management of carcinoma of the penis and scrotum. In: *Medical Radiology. Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Carcinoma of the Kidney and Testis, and Rare Urologic Malignancies*. Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds.) Berlin: Springer-Verlag, 1999, pp. 341-354.
8. Pettaway CA, Jularbal FA, Babaian RJ, Dinney CPN, Pisters LL. Intraoperative lymphatic mapping to detect inguinal metastases in penile carcinoma: results of a pilot study. J Urol 1999;161:159 (abstract 612).
9. Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L, Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe. Urology 2001;58:65-68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11445481&dopt=Abstract
10. Perdona S, Gallo L, Claudio L, Marra L, Gentile M, Gallo A. Role of crural inguinal lymphadenectomy and dynamic sentinel lymph node biopsy in lymph node staging in squamous-cell carcinoma of the penis. Our experience. Tumori 2003;89(Suppl):276-279. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12903620&dopt=Abstract
11. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. J Urol 2002;168:76-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12050496&dopt=Abstract
12. Warwoschek F, Vogt H, Bachter D, Weckermann D, Hamm M, Harzmann R. First experience with gamma probe guided sentinel lymph node surgery in penile cancer. Urol Res 2000;28:246-249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11011963&dopt=Abstract
13. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, Van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. J Urol 2003;170:783-786. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12913697&dopt=Abstract
14. Horenblas S, Van Tinteren H, Delamarre JFM, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149:492-497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8437253&dopt=Abstract
15. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151:1244-1249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512656&dopt=Abstract
16. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. Arch Ital Urol Androl 1996;68:169-172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8767505&dopt=Abstract
17. Senthil Kumar MP, Ananthakrishnan N, Prema V. Predicting regional node metastasis in carcinoma of the penis: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel lymph node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy. BJU 1998;81:453-457. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9523669&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

18. Skoog I, Collins BT, Tani E, Ramos RR. Fine-needle aspiration cytology of penile tumors. Acta Cytol 1998;42:1336-1340. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9850639&dopt=Abstract
19. Ravizzini GC, Wagner M, Borges-Neto S. Positron emission tomography detection of metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol 2001;165:1633-1634. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11342941&dopt=Abstract
20. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging. Urol Clin North Am 1992;19:247-256. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1574815&dopt=Abstract
21. Horenblas S, Van Tinteren H, Delamarre JFM, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149:492-497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8437253&dopt=Abstract
22. Horenbas S, Van Tinteren H, Delemarre JFM, Moonen LM, Lustig V, Kroger R. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computed tomography scan and fine needle aspiration cytology. J Urol 1991;146:1279-1283. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1942279&dopt=Abstract
23. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. BJU Int 2000;86:690-693. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11069378&dopt=Abstract
24. Srinivas V, Morse M, Herr E, Sogani P, Whitmore WF Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol 1987;137:880-882. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3573181&dopt=Abstract
25. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, Striegel A. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. J Urol 1991;146:1284-1287. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1719241&dopt=Abstract
26. Montie JE. Follow-up after penectomy for penile carcinoma. Urol Clin North Am 1994;21:725-727. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7974900&dopt=Abstract

Betegkövetés

1. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. Curr Opin Urol 2001;11:299-304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11371784&dopt=Abstract
2. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol 2000;38:306-312. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10940705&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. Koch MO, Smith JA Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 1994;21:739-743. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7974902&dopt=Abstract
4. Wilbert DM. [Lymph node metastases in penis carcinoma. Therapeutic options and outcome.] Urologe A 1999;38:332-336. [German] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10444790&dopt=Abstract
5. Horenblas S, van Tinteren H, Delamarre JFM, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149:492-497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8437253&dopt=Abstract
6. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monros JL, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. Eur Urol 1992;22:115-118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1478225&dopt=Abstract
7. Horenblas S, Newling DW. Local recurrence tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. Br J Urol 1993;72:976-979. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8306171&dopt=Abstract
8. Lerner SE, Jones JG, Fleischmann J. Management of recurrent penile cancer following partial or total penectomy. Urol Clin North Am 1994;21:729-737. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7974901&dopt=Abstract
9. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2002;168:1386-1389. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12352399&dopt=Abstract
10. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. BJU Int 2001;88:473-483. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11589660&dopt=Abstract
11. Horenblas S, Van Tinteren HV. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 1994;151:1239-1243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158767&dopt=Abstract
12. Srinivas V, Morse M, Herr E, Sogani P, Whitmore W Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol 1987;137:880-882. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3573181&dopt=Abstract

Terápia

1. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. Curr Opin Urol 2001;11:299-304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11371784&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Stancik I, Holtl W. Penile cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol 2003;13:467-472. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14560140&dopt=Abstract
3. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P. Penile carcinoma. Is Nd: YAG laser therapy radical enough? J Urol 2002;168:2418-2421. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12441930&dopt=Abstract
4. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32:5-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9266225&dopt=Abstract
5. Van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol 2001;166:1670-1671. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11586199&dopt=Abstract
6. Windahl T, Hellsten S. Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1995;154:1020-1023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7637046&dopt=Abstract
7. Windalh T, Andersson S-O. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow up. J Urol 2003;169:2118-2121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12771731&dopt=Abstract
8. Banon Perez VJ, Nicolas Torralba JA, Valdevira Nadal P, Server Pastor G, Garcia Hernandez JA, Guardiola Mas A, Gomez Gomez G, Prieto Gonzalez A, Martinez Barba E, Perez Albacete M. Squamous carcinoma of the penis. Arch Esp Urol 2000;53:693-699. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11126970&dopt=Abstract
9. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF, Hanash KA. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. J Urol 2003;169:500-502. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12544296&dopt=Abstract
10. Ficarra V, Maffei N, Piacentine I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. Urol Int 2002;69:169-173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12372882&dopt=Abstract
11. Crook J, Grimard L, Tsihlias J, Morash C, Panzarella T. Interstitial brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation. J Urol 2002;167:506-511. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11792907&dopt=Abstract
12. Gotsadze D, Matveev, B, Zak, B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol 2000;38:306-312. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10940705&dopt=Abstract
13. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ, Ash DV. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. Clin Oncol 2000;12:25-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10749016&dopt=Abstract
14. Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T. (Radiochemotherapy of penis carcinoma.) Urologie A 2001;40:308-312. [German] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11490865&dopt=Abstract
15. Rozan H, Albuisson E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneux J, Hoffstetter S, Gerbaulet A, Chinet-Charrot P, Goupil A et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). Radiother Oncol 1995;36:83-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7501816&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

16. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P, Mirimanoff RO, Ozsahin M. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? Eur J Cancer 2001;37:198-203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11166146&dopt=Abstract
17. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Lowenstein tumors of the penis. Urology 2001;57:966-969. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11337304&dopt=Abstract
18. Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. Urology 1999;53:386-392. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9933060&dopt=Abstract
19. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am 1992;19:291-304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1574820&dopt=Abstract
20. Koch MO, Smith JA Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 1994;21:739-743. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7974902&dopt=Abstract
21. Hakenberg OW, Wirth MP. Issues in the treatment of penile carcinoma. A short review. Urol Int 1999;62:229-233. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10567890&dopt=Abstract
22. Saint F, Legeais D, Leroy X, Biserte J, Gosselin B, Mazeman E. (Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: anatomoclinical discussion and review of the literature.) Prog Urol 2000;10:128-133. [French] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10785933&dopt=Abstract
23. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JFM, Boon TA, Moonen LMF, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. J Urol 1992;147:1533-1538. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1593683&dopt=Abstract
24. Doehn C, Feyerabend T. Radiochemotherapy of penis carcinoma. Urology 2001;40:313-314. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11490866&dopt=Abstract
25. Shirahama T, Takemoto M, Nishiyama K, Nobori T, Kawahara M, Ohyama M, Ohi Y. A new treatment for penile conservation in penile carcinoma: a preliminary study of combined laser hyperthermia, radiation and chemotherapy. Br J Urol 1998;82:687-693. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9839584&dopt=Abstract
26. Eisenberger MA. Chemotherapy for carcinoma of the penis and urethra. Urol Clin North Am 1992;19:333-338. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1374199&dopt=Abstract
27. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB. Carcinoma of the penis: the Indian experience. J Surg Oncol 1993;52:50-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8441263&dopt=Abstract
28. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151:1244-1249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512656&dopt=Abstract
29. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. BJU Int 2001;88:473-483. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11589660&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

30. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol 2002;167:1638-1642. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11912379&dopt=Abstract
31. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2002;168:1386-1389. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12352399&dopt=Abstract
32. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. BJU 1997;79:54-57. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9043497&dopt=Abstract
33. Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. J Urol 2003;169:1349-1352. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12629358&dopt=Abstract
34. Wilbert DM. (Lymph node metastases in penis carcinoma. Therapeutic options and outcome.) Urologe A 1999;38:332-336. [German] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10444790&dopt=Abstract
35. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerruto MA, Novara G, Cavalleri S, Artibani W. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. Int Urol Nephrol 2002;34:245-250. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12775105&dopt=Abstract
36. Lopes A, Hidalgo GS, Kowallski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 1996;156:1637-1642. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8863559&dopt=Abstract
37. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, Ayala AG, Pettaway CA. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol 2001;165: 1138-1142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11257655&dopt=Abstract
38. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 2001;165:1506-1509. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11342906&dopt=Abstract
39. Horenblas S, Van Tinteren HV. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 1994;151:1239-1243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158767&dopt=Abstract
40. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WF. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. J Urol 1996;155:1626-1631. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8627839&dopt=Abstract
41. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. J Urol 2003;170:783-786. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12913697&dopt=Abstract
42. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. J Urol 2003;170:359-365. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12853775&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

43. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. BJU Int 2000;86:690-693. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11069378&dopt=Abstract
44. Fisher HA, Barada JH, Horton J. Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol 1990;27A-653 (abstract 352A).
45. Corral DA, Sella A, Pettaway CA, Amato RJ, Jones DM, Ellerhorst J. Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin (MPB). J Urol 1998;160:1770-1774. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9783949&dopt=Abstract
46. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, Striegel A. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. J Urol 1991;146:1284-1287. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1719241&dopt=Abstract
47. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, Wolf M, Crawford ED. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. J Urol 1999;161:1823-1825. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10332445&dopt=Abstract
48. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer 1990;65:433-438. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2297633&dopt=Abstract
49. Huang XY, Kubota Y, Nakada T, Sasagawa I, Suzuki H, Ishigooka M. Intra-arterial infusion chemotherapy for penile carcinoma deep inguinal lymph node metastasis. Urol Int 1999;62:245-248. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10567893&dopt=Abstract
50. Otto T, Suhur J, Krege S, Rübben H. Die therapie des fortgeschitten peniskarzinoms. Urologe A 2003;42:1466-1469. [German] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14624345&dopt=Abstract
51. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Improved management of nodal metastases of squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1995;153:246 (abstract 69).
52. Gerbaulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis. Indications, advantages, and pitfalls. Urol Clin North Am 1992;19:325-332. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1574823&dopt=Abstract
53. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. Eur Urol 1994;26:123-128. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7957466&dopt=Abstract
54. Ravi R, Chaturvedt HK, Sastry DV. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol 1994;74:646-651. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7530129&dopt=Abstract
55. Fair WR, Perez CA, Anderson T. Cancer of the urethra and penis. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* De Vita V, Hellman S, Rosemberg SA (eds.) Philadelphia) (lippincott, 1989, pp. 1063-1070.
56. Horenblas S. Neo-adjuvant and adjuvant treatment in penile squamous cell carcinoma. Acta Urol Belg 1996;64:99-101. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8701826&dopt=Abstract
57. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol 1988;27:823-824. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2466471&dopt=Abstract

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

58. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor Institute of Milan. Arch Ital Urol Androl 1996;68:169-172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8767505&dopt=Abstract
59. Levy D'Ancona CA, Botega NJ, De Moraes C, Lavoura NS Jr, Santos JK, Rodrigues Netto N Jr. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. Urology 1997;50:593-596. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9338738&dopt=Abstract
60. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Pilloni S, Balzarro M, Schiavone D, Malossini G, Mobilio G. General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. Urol Int 2000;65:130-134. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11054029&dopt=Abstract
61. Hadzi-Djokic J, Dzamic Z, Tulic C, Dragicevic D, Janicic A, Durutovic O. Surgical treatment and quality of life in patients with carcinoma of the penis. Acta Chir Iugosl 1999;46(Suppl):7-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10951769&dopt=Abstract
62. Opjordsmoen S, Fossa SD. Quality of life in patients treated for penile carcinoma. A follow-up study. Br J Urol 1994;74:652-657. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7827818&dopt=Abstract
63. Hoffman MA, Renshaw AA, Loughlin KR. Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic margins: how much margin is needed for local cure? Cancer 1999;85:1565-1568. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10193947&dopt=Abstract
64. Agraval A, Pai D, Ananthakrishamn N, Smile SR, Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int 2000;85:299-301. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10671885&dopt=Abstract
65. Shammas FV, Ous S, Fossa DS. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol 1992;147:630-632. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538445&dopt=Abstract
66. Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL, Wibault P, Haie-Meder C. Penile cancer chemotherapy twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. Urology 1993;42:559-562. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7694417&dopt=Abstract
67. Roth AD, Berney CR, Rohner S, Allal AS, Morel P, Marti MC, Aapro MS, Alberto P. Intra-arterial chemotherapy in locally advanced or recurrent carcinomas of the penis and anal canal: an active treatment modality with curative potential. Br J Cancer 2000;83:1637-1642. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11104558&dopt=Abstract

Sugárterápia

1. Solsona E., Algaba F., Horenblas S, et al. EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol. 46: 1-8, 2004.
2. Sanjay R., Gomella L. Cancer of the urethra and penis. In Principles and practice in of oncology 7th ed. (ed.: De Vita V. Jr, Hellman S., Rosenberg S.)
3. Bodrogi I., és mtsai: Penisdaganatok és urethra tumorok. In: Kásler M.(szerk.):Az onkoterápia irányelvei. B+V Kiadó, Budapest, 2001.
4. Chao C.K.S., Mansur D B. Penis and Male Urethra. In.: Perez C.A., Halperin E.C., Brady L.W., Schmidt-UllrichR. K. (Ed.): Principles & Practice of Radiation Oncology, Fourth Ed. Lippincott W & Wilkins, USA, pp. 1785-1800, 2004.
5. Nemeskéri Csaba. A hímvessző. In .: Németh György (szerk.) Sugárterápia. 1. kiadás. Springer, Budapest, 2001.
6. Misra S., Chaturvedi A. et al. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. The LANCET Oncology 5: 240-247, 2004.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kemoterápia:

1. Sella A, Robinson E, et al: Phase II study of methotrexate, cisplatin, and bleomycin combination chemotherapy (CHT) system. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 252.
2. Haas GP, Blumstein BA, et al: Cisplatin, methotrexate adn bleomycin for the treatment of carcinoma penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol 1999; 161: 1823.
3. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol. 1988;27(6b):823-4.
4. Hussein AM, Benedetto P, et al: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer 1990; 65: 433.
5. Fisher HAG, Baroda JH, et al: Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1990; 143: 352A.
6. Shammas FV, Ous S, Fossa SD: Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol 1992; 147: 630.
7. Kattan J., Culine S, et al: Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. Urology. 1993. Nov; 42 (5): 559-62.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményeinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A terápiás evidencia és a terápiás ajánlás fokának megadásához („levels of evidence” és grades of recommendation”) a http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp oldalon megtalálható: Oxford -Centre of Evidence Based Medicine ajánlását használtuk:

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	„Outcomes” Research; Ecological studies	„Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or „first principles”

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies ***or*** extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies ***or*** extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence ***or*** troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a petefészek daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Nucleáris Medicina, Radiológiai és Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A petefészek daganat ellátási folyamatának leírása:

1. Általános elvek

Az ovarium tumorok a női daganatok legrosszindulatúbb csoportját képezik. A rosszindulatú petefészek daganatok kb. 90%-a carcinoma. Kialakulásában, tekintettel hogy specifikus karcinogén nem ismert, a környezeti tényezők sokkal fontosabbak, mint az etnikai faktorok. Rizikófaktor a nulliparitás, a pozitív családi anamnézis, a gonad dysgenezis a familiáris nem-polyposisos colon carcinoma. Az ovarium tumor az életkor előre haladtával egyre gyakrabban fordul elő, 55 és 60 év között a leggyakoribb. A familiáris öröklött típus az összes ovarium daganat kevesebb, mint 5%-a. Familiáris petefészek daganatok kialakulása szempontjából azok a betegek tekinthetők magas kockázatúnak, akinek a családjában két vagy több elsőfokú rokonban dokumentálható petefészek daganat fordult elő. Azon betegek, akinél korábban emlő vagy méhtest rák fordult elő, szintén magas kockázatúnak tekinthetők, az ovarium daganat kialakulása szempontjából. A BRCA1 és BRCA2 mutációk okozzák a petefészekrákok mintegy 10%-át. Ezek a mutációk általában serosus cystadenocarcinomákkal járnak együtt. Tekintettel arra, hogy ma még egyetlen olyan ovarium rákmegelőző állapot sem ismert, amelyre egy hatékony szűrő programot lehetne építeni, mindössze a daganat korai stádiumban történt felismerésétől várhatunk a betegség kimenetelére vonatkozóan *„kedvező" változást. Magyarországon évente 1200 új daganatos megbetegedéssel és 600 a daganat következtében kialakult halálesettel számolhatunk.*

1.1. A daganat korai felismerésének elvei:

1.1.1. Magas rizikójú beteg felkutatása és rendszeres ellenőrzése:

- örökletes ovarium-rák szindróma
- családi petefészekrák szindróma
- emlő és/vagy endometrium carcinoma előfordulása ugyanazon betegben
- Lynch II szindróma
- anya, vagy lánytestvér ovarium daganatban halt meg
- nulliparitás
- 40 évnél hosszabb ovulatiós periódus

1.1.2. A közepes fokban veszélyeztetett női populáció rendszeres ellenőrzése:

- 45 évnél idősebb nullipara
- első terhesség a 30. életkor után
- késői menopausa
- a perianalis régió rendszeres talkumozása
- kismedence besugárzása más betegség miatt
- colon, emlő, endometrium rák korábbi diagnózisa ugyanazon betegnél
- bmi >30

1.1.3. Családi petefészek rák szindróma

- két vagy több elsőfokú ovarium daganatos beteg családi előfordulása
- húszszor nagyobb a petefészek rák kialakulásának a veszélye
- a daganat szignifikánsan koraibb életkorban fejlődik ki
- agresszívebb lefolyású

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.4. Relatív védelmet nyújtanak az ovarium tumorok kialakulásával szemben:

- első terhesség 25 éves kor előtt
- korai menopausa
- fogamzásgátló tabletták hosszantartó szedése
- A-vitaminban és rostban gazdag étrend

1.2. Az ovarium tumor terjedésének útja.

1.2.1. Peritonealis terjedés jellemző útvonala a következő:

- jobb paracolicus árok
- rekesz jobb fele
- rekeszen keresztül a jobb mellkas fél
- kismedencei szervek:
  - vékony belek
  - hólyag
  - sigma-rectum
  - coecum
  - ileum
- hasi peritoneum
- cseplesz

1.2.1.1. A fenti terjedés klinikai következményei:

- a rekesz lymphatikus útjainak elzáródása miatt ascites alakul ki
- a távoli megjelenés első helye általában a mellkas, jobb oldali pleuralis tumoros izzadmány formájában
- nagy hasi tumor subileust, ileust, kachexiát okoz

1.2.2. Retroperitonealis terjedés:

- az arteria ovarica mentén a para-aortalis nyirokcsomókba
- a ligamentum rotundum mentén az iliaca externa és az a. hypogastrica körül elhelyezkedő nyirokcsomókba
- inguinalis nyirokcsomókba (ritkán)
- a supraclavicularis árokban elhelyezkedő metasztatikus nyirokcsomó, egyebek mellett ovarium tumorra is utalhat (mint egyetlen tünet!)

1.2.3. Haematogen terjedés:

- májban
- csontokban
- központi idegrendszerben
- agyi metasztázis (késői szövődmény és ritka)

1.3. A daganat korai felismerésének eszközei:

- UH: transvaginalis (TVS), color doppler (CD)
- markerek: CA125, AFP, β-HCG, Inhibin
- bimanualis vizsgálat
- genetikai vizsgálat a veszélyeztetett csoportban: BRCA1, BRCA2
- a beteg tüneteinek kellő értékelése

1.4. Tünetek, melyek fennállása esetén ovarium tumor jelenlétére kell gondolni:

1.4.1. Általános tünetek:

- hasi duzzanat
- hasi fájdalom
- középhasi görcsök
- vizelési panaszok
- fogyás
- flatulencia
- puffadás
- dyspepsia (emésztési zavar)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- rendetlen vérzés
- köhögés, dyspnoe, fulladás
- nyaki nyirokcsomó duzzanat
- vena cava szindróma
- alszár oedema
- alszár thrombosis

1.4.2. Ovarium carcinoma lehetőségét felvető paraneoplasticus tünetek:

1. neurológiai
   - perifériás neuropathia
   - organikus demencia
   - amyotrophiás lateralis sclerosis
   - cerebellaris ataxia
2. hypercalcaemia
3. hyperglyceamia
4. Cushing-szindróma
5. rheumaticus panaszok
6. haemolyticus anaemia, és irreguláris antitestek a vérben
7. thrombophlebitis
8. hormontermelő tumoroknál a hormontermeléssel összefüggő tünetek

II. Diagnosztikus teendők

Általános szabály, hogy csak szövettannal igazolt ovárium tumorokat szabad kezelni és a szövettani vizsgálatra az anyagot laparotómiával kell nyerni. Csak speciális körülmények között szabad ezen alapelvtől eltérni, amelyeket későbbiekben részletezünk. A műtéti beavatkozás előtt a következő vizsgálatokat célszerű elvégezni:

2.1. A tervezett beavatkozás előtt kötelezően elvégzendő vizsgálatok:

- anamnézis, fizikális vizsgálat
- vérvizsgálat
- vesefunkciós vizsgálat
- májfunkciós vizsgálat
- tumor marker vizsgálat
- mellkas röntgen
- ultrahang/pyelographia
- bélvizsgálat
  - sigmoidoscopia
  - gyomor bél tractus vizsgálata
  - colonoscopia

2.1.1. Egyes vizsgáló módszerek értéke:

Adnex régióban lévő benignus és malignus terime elkülönítésére a komplex UH (hasi, endovaginális, Doppler együttes alkalmazása)**,** MR és CT vizsgálat alkalmas módszer**.** Az ovárium tumor általában késői, előrehaladott stádiumban kerül felfedezésre, amikor már kiterjedt daganatszóródás alakult ki a peritoneum mentén, lymphaticus, hematogén úton, a kismedencében, hasban, mellkasban, stb. A képalkotók (UH/CT/MR) kimutatják a daganatot, arra jellegzetes morfológiai képet mutatnak, de a kezelést csak szövettannal igazolt tumornál lehet elkezdeni. A vizsgáló módszer eredményei nem befolyásolják a sebészi stádium beosztás szükségességét, ovárium tumor gyanúja esetén az exploratiot ezek eredményétől függetlenül is el kell végeznünk (szövettan!). Figyelembe véve a neoadjuváns kezeléssel kapcsolatos kedvező eredményeket, a IV. stádiumú folyamatok esetén - aszcitesz, hydrothorax, jelentősen emelkedett CA 125 érték, egyértelműen ovariális eredtre utaló CT vagy MRI különösen ha a cardio-pulmonális státusz is kedvezőtlen, megfelelő tapasztalattal rendelkező nőgyógyászati onkológiai intézményben, mérlegelhető a három ciklusban végzett taxán bázisú kemoterápia után végzett laparotómia (***III. szintű evidencia, B-típusú ajánlás).***

Szövetmintát laparatomia mellett CT vagy UH vezérelten is lehet nyerni. Apró peritoneális gócok a képalkotókkal elnézhetők, az MR 1 cm körüli, a CT 1 cm-nél nagyobb gócokat tud csak kimutatni. Tehát a peritoneális szórás kimutatására az MR szenzitivitása magasabb, mint az UH/CT-é. Abban az esetben, ha tumoros szóródás tekintetében az MR/CT állásfoglalása bizonytalan és vezérelt percutan mintavétel nem végezhető, vagy eredménye kérdéses, ha a klinikai kép és a képalkotói vizsgálatok között ellentmondás van, PET/CT vizsgálatot mérlegelünk.

A beteg követése tumor marker és rectovaginális vizsgálatok mellett hasi, kismedencei CT/MR vizsgálattal történik, a klinikai képtől függően. Mellkas röntgen (sz.sz. CT) vizsgálat: félévente javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Csontmetasztázis klinikai gyanújakor izotóp vizsgálat, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgenfelvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről elsődlegesen MR vagy CT végzendő.

1. sz táblázat
A petefészek daganatok preoperativ kivizsgálására használt képalkotó módszerek statisztikai értékei

Statisztikai meghatározás	TVS	MRI	PET	Consensus
Szenzitivitás	**92%**	**83%**	**58%**	**92%**
Specificitás	**59%**	**84%**	**78%**	**84%**
Pozitív prediktív érték	**23%**	**40%**	**26%**	**44%**
Negatív prediktív érték	**98%**	**97%**	**93%**	**99%**
Diagnosztikus pontosság	**63%**	**83%**	**76%**	**85%**

(Rieber A., et.al.: AJR Am J Roentgenol. 2001, 177(1):1239)

2.1.2. Teendő megnagyobbodott adnex képlet(ek) esetén

1. Obszervació javasolt ha:
   - a premenopausaban észlelt 8 cm-nél kisebb adnex-képlet ultrahang vizsgálattal benignus funkcionális cystának bizonyul
   - két hónapi anticoncipiens adása után kontrol vizsgálattal (UH) a cysta megkisebbedett

2. Műtét javasolt ha:
   - a premenopausaban a kontroll (TVS) vizsgálatnál a cysta megkisebbedett, de még mindig jelen van
   - premenopausaban a cysta 8 cm-es (vagy kisebb) de szolid részeket is tartalmaz
   - premenopausaban minden 8 cm-nél nagyobb cysta esetén
   - postmenopausaban minden megnagyobbodott adnex képlet esetén

III. A betegek kezelésének általános elvei

Az ovarium tumorok elsődleges kezelése sebészi. Laparotomia során a daganat maximális megkisebbítésére kell törekedni. A beteg sorsa az első beavatkozás minőségétől, a hátrahagyott tumor méretétől függ (***IIa. szintű evidencia, B-típusú ajánlás***). Ezért az ovarium tumorokat olyan centrumban kell kezelni, ahol megfelelő sebészi gyakorlat áll rendelkezésre, hogy a szükséges és célszerű radikalitás (bél resectio) alkalmazható legyen a beteg érdekében (**III. szintű evidencia, B-típusú ajánlás)**. Amennyiben a malignus petefészek daganat lehetősége a kivizsgálás során felmerül, tilos a beteget Pfannenstiel metszésből operálni, mert a stádium laparotomia, illetve az ilyenkor mindig kötelező cseplesz eltávolítás ebből a metszésből nem végezhető el korrekten.
A profilaktikus petefészek eltávolítás nem jelent védelmet az ovarium tumorok kialakulásával szemben, mert évekkel később a peritoneum bármely területéről a petefészkek eltávolítása után is kialakulhat a daganat.
A beteg életkora nem képezi kontraindikációját az explorációnak. Ha a beteg műtétre alkalmas (esetleges metabolikus ill. haematologiai rendellenességek korrekciója után), úgy a következő előkészítést kell alkalmazni:

3.1. Műtét

3.1.1. Ovarium tumoros betegek műtéti előkészítése:
   - bél előkészítés a várható bél resectio miatt
   - antibiotikus profilaxis
   - választott vérdeponálás

3.1.2. A primer műtéti beavatkozás célja:
   - a stádium pontos megállapítása
   - a tumor maximális eltávolítása
   - anyagminta nyerés szövettani vizsgálatra

3.1.2.1. A beteg megfelelő stádiumba sorolása a fizikális vizsgálat és a műtét során talált eredményeken alapszik. A stádium megállapítás menete a következő:
1. A has megnyitás a köldök fölé vezetett metszéssel
2. A hasi mosófolyadék vizsgálat (ha ascites nincs)
   - a Douglasból

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- mindkét oldali paracolicus árokból
- a rekesz területéről

3. Ha van ascites, annak cytologiai vizsgálata
4. A hasi státusz vizsgálata és rögzítése
5. Hacsak a tumor malignus természete nem egyértelmű, intraoperatív fagyasztott metszet vizsgálat kötelező. Intraoperatív szövettani vizsgálat egyértelmű daganatos elváltozás esetén is javasolt, mert ez lehetővé teszi a mütét utáni időben elkezdett kemoterápiát. Ha a fagyasztott metszet malignitást igazol, úgy vizsgálat alá kerül (szemmel látható tumor hiányában is) a:
   - peritoneum
   - paracolicus árkok
   - teljes vékonybél hossz
   - mesenterium
   - cseplesz
   - diaphragma
   - vese mellső felszíne
   - máj felszíne
   - egyéb szervek áttapintása
6. Biopsziát minden felsorolt területről, minden megnagyobbodott gyanús képletéből el kell végezni.
7. Omentectomia:
   - minden szövettanilag igazolt ovarium tumorban az omentectomia kötelező
   - amennyiben a malignitás csak később derül ki, a műtétet komplettálni kell, az omentectomiát utólag el kell végezni

8. A pelvicus és paraaortalis nyirokcsomók feltárása, és a megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítása abban az esetben javasolt:
   - ha fertilitás megőrző egyoldali oophorectomiát tervezünk (meg kell arról győződnünk, hogy retroperitonealis szórás, nyirokcsomó metasztázis nincs).
   - ha előrehaladott stádiumú ovarium tumor esetében hasi szórás nincs, vagy csak miliaris szórás van
   - tumortömeg megkisebbítése céljából, a postoperatív kezelés hatékonyságának fokozása érdekében
   - ha a hasi szórás mérete meghaladja a 2 cm-t, a lymphadenectomia értéke vitatható

9. Ellenoldali ovarium fagyasztott szövettani vizsgálata, fertilitás megtartó műtétek esetén kötelező.

3.1.3. Az elvégzendő műtét típusa:

1. Egyoldali adnexectomia,
   - fertilitás megőrzése esetén
   - ha a sebészi staging a hasban sehol máshol nem igazol daganatot
2. Transabdominalis hysterectomia, kétoldali adnexectomiával (TAH-BSO) és cseplesz resectióval
   - minden más esetben ez a standard műtéti beavatkozás
   - korrekt hasi „staging”-gel kiegészítve

3.1.4. Az elvégzett műtét értékelése:

1. Optimális műtét
   - daganatos szövet nem maradt vissza
   - a visszamaradt daganat szövet legnagyobb átmérője < 1 cm
2. Szuboptimális műtét.
   - A visszamaradt daganat szövet legnagyobb átmérője > 1 cm
3. Biopszia
   - Csak szövettani anyagvétel történik a műtét során
4. Palliatív műtét:
   - A beteg életminőségének javítása céljából végezzük (anus praeter naturalis), a daganat megkisebbítése nélkül

3.1.5. Az ovarium daganatos betegek műtéti kezelésének általános elvei:

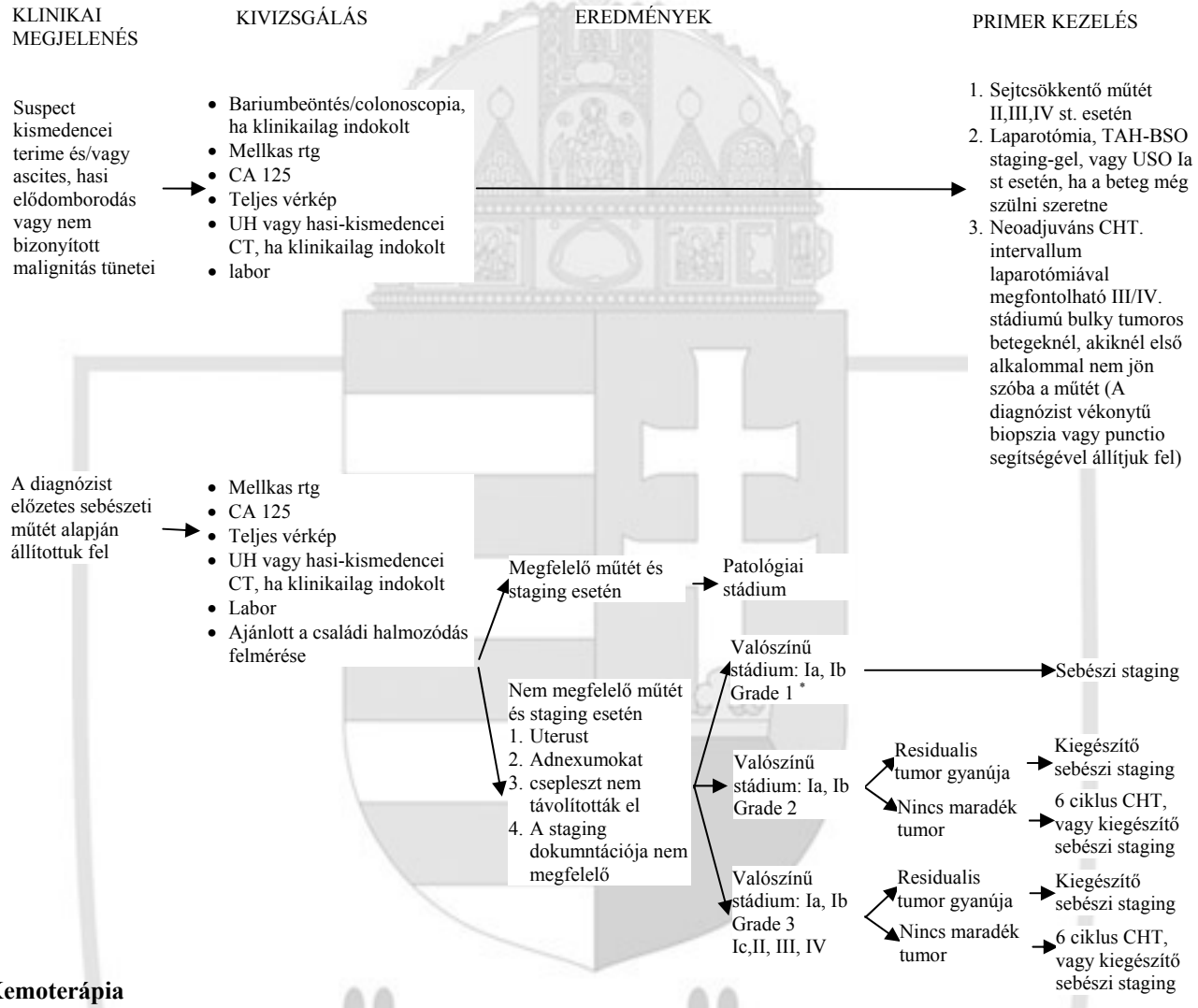
A beteget olyan CENTRUMBAN kell operálni, ahol a műtét kellő radikalitással végezhető (***III. szintű evidencia, B-típusú ajánlás***).

Ha az ovarium tumor előre nem volt várható, akkor

- a műtéthez gyakorlott sebésznek be kell mosakodni
- ha ilyen nincs, a hasat be kell zárni és a beteget centrumba kell szállítani.
- minden inkomplet műtétet komplettálni kell

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1.6. A betegek kivizsgálásának, és kezelésének általános sémáját az 1. sz. ábrán szemléltetjük.
1. sz. ábra



3.2. Kemoterápia

3.2.1. Ovarium tumorok kemoterápiájának általános elvei:

3.2.1.1. Ma minden hámeredetű ovarium tumoros betegnél a paclitaxel-platina alapú kombinált kemoterápia az elsőként választandó kezelés (ha annak kontraindikációja nincs) (***Ib. szintű evidencia, A-típusú ajánlás***).

Korábban a petefészek daganatos betegeket első vonal kezelésként cisplatin és cyclophosphamid (CP) vagy cisplatin, adriamycin és cyclophosphamid (CAP) kombinált kemoterápiában részesítették. Három 1995-ben, 1996-ban és 1998-ban megjelent GOG tanulmány azonban arra hívta fel a figyelmet, hogy a paclitaxel (Taxol®) és cisplatin kombináció kedvezőbb kimenetelt biztosított a betegek számára, a kezelésre adott válasz mértékét (RR), a betegség kiújulásáig eltelt idő hosszát (PFS) és a túlélést (OS) tekintve, a hagyományos „arany standard"-nak tartott CP kezeléssel szemben. A paclitaxel monoterápia, vagy platina vegyületekkel kombinált formában alkalmazható. Azok a tanulmányok pedig, amelyek a cisplatin-paclitaxel kezelés eredményeit hasonlították össze a carboplatin-paclitaxel kombináció eredményeivel azt mutatták, hogy a két kombináció tumor ellenes hatásában nem volt különbség, azonban a kezelés mellékhatásai (toxicitás) lényegesen kedvezőbbek voltak a carboplatin alkalmazása esetén. A cisplatin mellett ugyanis gyakran találkozunk neurológiai szövődményekkel, melyek egy része a kezelés befejezése után is megfigyelhető. Miután az életminőség a daganatos betegek kezelése során alapvető szempont, fontos megjegyezni, hogy a carboplatin-paclitaxel kombináció szignifikánsan jobban tolerálható, mint a cisplatin tartalmú. A cisplatin azonban olcsóbb. Hazánkban ovarium daganatos betegek kezelésére, első vonal kezelésként 1999-ig CAP/CP kombinációt alkalmaztunk, míg az egészségügyi. kormányzat döntése alapján 1999-től a carboplatinnal vagy cisplatinnal kombinált paclitaxel kezelést vezettük be, több erre kijelölt kemoterápiás centrumban.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A taxan alapú kezelés feltételei:

- hámeredetű petefészek daganat
- 18-75 életév
- megfelelő cardiologiai státus
- neutrofil granulocita szám >1500/mm^3
- trombocita szám >100.000/mm^3

3.2.1.2. Platina alapú kombinációk

- Platina alapú kombináció alkalmazásával jobb eredmények érhetők el (B-tipusú evidencia)
- Ha a platinát azonos dózisban alkalmazzuk mono-, vagy kombinált kezelés esetén, a kombinált kezeléssel jobb eredmény érhető el.
- A cisplatin illetve a carboplatin egyformán hatékony az ovarium tumorok kezelésében, de figyelembe véve a mellékhatásokban mutatkozó jelentős különbségeket, a carboplatin alkalmazása javasolható.

3.2.1.3. Kombinált kezelés

Kombinált kemoterápiás kezelések megtervezésekor szem előtt kell tartani hogy:

- Kuratív célú kezelés esetén a mellékhatásokat vállalnunk kell
- Palliatív kezelés esetén a mellékhatások semmilyen formában nem vállalhatók, ebben az esetben az életminőség az egyetlen szempont, amelynek alapján a kezelést meg kell terveznünk.

3.2.2. Az alkalmazott kemoterápiás ciklusok száma:

Nem befolyásolja a betegség kimenetelét, hogy a beteg 6 vagy 12 kezelést kap. Ezért általánosságban hat kezeléssel számolunk (***Ib szintű evidencia, B-típusú ajánlás***). Ez vonatkozik a heti taxán kezelésekre is. Azonban

- tumormarkert termelő daganatok esetén a negatív marker szint elérése után még két ciklus adása ajánlható
- amennyiben a daganat tumormarkert nem termel, úgy a kemoterápiás kezelés megkezdése előtt elvégzett CT lelet eredményét hasonlítjuk össze a 6. kezelés után végzett CT lelettel. A két érték alapján döntünk a további kezelésről (kezelés befejezése, folytatása, protokollmódosítás).

3.2.3. In vitro gyógyszer érzékenységi vizsgálat:

A módszer ismert. Tekintettel azonban arra, hogy a tumor sejtek tenyésztése gyakran problematikus, hogy némely kemoterápiás szer a szervezetben történő enzimatikus átalakulás révén alakul át hatékony anyaggá, a kérdés empirikus, bár vannak adatok melyek azt bizonyítják, hogy ilyen módon kedvezőbb terápiás eredmények érhetők el.

3.2.4. A kemoterápiás szerek alkalmazási módja:

3.2.4.1. A beadás módja szerint:

1. per os
2. intravénás
3. intraperitonealis

3.2.4.2. Az alkalmazott hatóanyagok szerint

1. monoterápia
2. kombinált kezelés

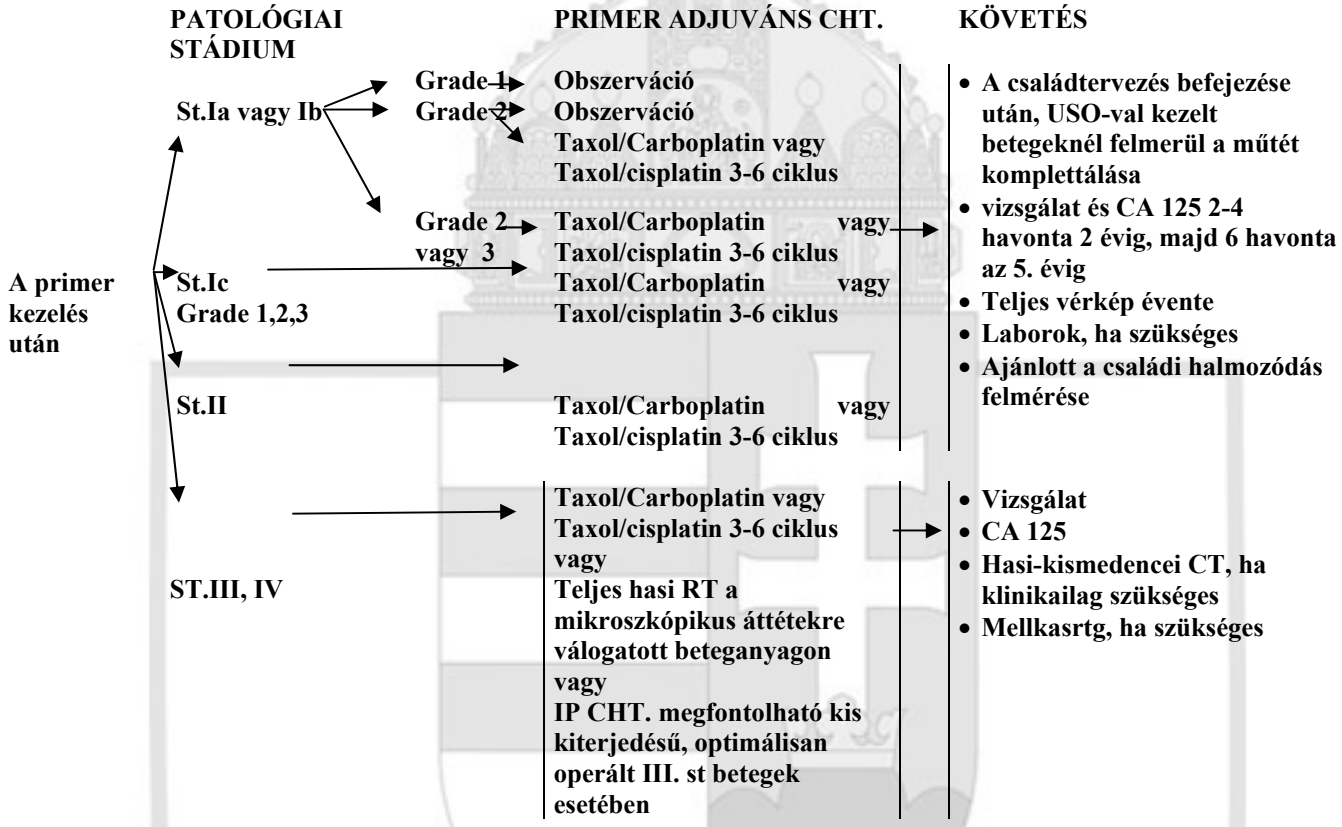
3.2.4.3. Az alkalmazás ideje szerint

1. első vonal „first-line” kemoterápia
2. második vonal „second-line” kemoterápia, (stb.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.4.4. Az ovárium daganatos betegek primer adjuváns kezelésének általános elveit lsd. a 2. sz. ábra

2. sz. ábra



3.2.5. Intraperitonealis kemoterápia

Az intraperitonealis kemoterápiát olyan betegeknél alkalmazzuk, ahol miliaris szórás maradt vissza az egyébként korrekt módon elvégzett primer műtét után, vagy a visszamaradt tumor mérete nem haladja meg a 2 cm -t. A kezelés „Porth-a-cath"-on keresztül történik. Egyidejűleg i.v./i.a. kemoterápia is adható.

1. A választandó hatóanyaggal szembeni követelmény:
   - lokálisan ne legyen toxicus (peritoneum)
   - meredek dózis-tumor válasz legyen
   - alacsony legyen a peritonealis permeabilitás
   - direkt tumor ölő hatása legyen
   - gyorsan ürüljön ki a plazmából
2. A betegek kiválogatásánál figyelembe kell venni, hogy
   - csak kicsiny 0.,5 cm-nél nem nagyobb tumor kezelésére alkalmas
   - a hatóanyag hasüregbe történő egyenletes diffúziójának az alapfeltétele, hogy csak minimális összenövés legyen a hasban
3. Dózis (cisplatin):
   - 50 mg\m^2 2 liter sóban
   - 150-270 mg\m^2 thiosulfatos vesevédelem mellett.

Az intraperitoneális kemoterápia valós helyének megállapítása még további vizsgálatokat igényel, alkalmazása napjainkban csak klinikai vizsgálatok keretei között ajánlható (***Ib. szintű evidencia, A típusú ajánlás*).**

3.3. Biológia választ módosító hatóanyagok (BRM)

BRM alatt értjük mindazokat a hatóanyagokat, amelyek a gazdaszervezet válaszkészségét az ovarium tumorral szemben kedvezően befolyásolják. Ezek közül sok (Interferon, thymus hormon, BCG, Coryneobacterium parvum, levamisol, tumor vaccinák, monoclonalis antitestek, cytotoxinok, TNF) nem vált a mindennapi gyakorlat részévé. Ugyanakkor más, nem kifejezetten ebbe csoportba tartózó vegyület viszont, elsősorban a kemoterápia okozta mellékhatások kivédésében, vagy a gyors rekonvaleszcencia biztosítása révén nyújtott szerepük miatt, rutin kiegészítő elemei az ovarium daganatos betegek kezelésének (GSF, erythropoetin származékok, amyphostin).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.4. Hormonok

Az ovarium tumorok csaknem 75%-a receptor pozitív, ezért progestagenek ill. antioestrogenek potenciális alkotó elemei az ovarium daganatok kezelésének. Az ugyancsak megfigyelt androgen receptor pozitivitás további terápiás megfontolásokat vethet fel.

3.4.1. Hormonok alkalmazási területe:

1. primer kezelésként:
   - idős, kemo- vagy sugárkezelésre nem alkalmas betegekben
2. második vonal kezelésként:
   - kemotherápiára rezisztens, progrediáló ovarium tumorokban, monoterápiaként
3. A daganat kemoterápiával szembeni rezisztenciájának áttörésére
   - kombinált kezelésekben (pl. Tamoxifen)

3.4.2. Alkalmazás módja:

1. monoterápia
2. kombinált kezelés (progesztagén/antiösztrogén)
3. kemoterápiával kombinálva

3.4.3. Készítmények és dózisok:

1. megastrol acetat (Megace):
   Dózis: 800 mg/nap per os, 4 hétig, majd 400 mg/nap amíg a tumor regredial
2. medroxyprogesteron acetát (Provera):
   Dózis: 1000 mg i.m., amíg a tumor regresszióban van
3. Tamoxifen (Zitazonium):
   Dózis: 20-40 mg/nap p.o,. minimum 8 hétig, vagy amíg a tumor nem progrediál

3.5. Sugárkezelés:

Az ovárium tumorok sugárkezelésének indikációja az utóbbi évtizedekben sokat változott, jelenleg kiegészítő eljárásként jön szóba, vagy recidíva, metastasis ellátása során alkalmazzák kiegészítő eljárásként.

3.5.1. A sugárkezelés technikája szerint

3.5.1.1. Brachyterápia- az elvégzett műtét-, kemoterápia után jelentkező centrális, hüvelycsonkba törő recidíva, ill. az igen ritka hüvelyi lymphatikus metastasis ellátására szolgál.

- eszköze: after-loading készülék hüvelyi applikátora, esetleg speciális applikátorok (schirm, ring, hüvelyi moulage)
- javasolt dózis: az applikátor felszínétől számított 8 mm referenciamélységre 7 Gy
- javasolt frakciószám: 3, heti intervallummal. (Szükség esetén a frakciószám növelhető a brachyterápia általános szabályai szerint, az előző kezelések, ill. az észlelhető reakció függvényében.)

3.5.1.2. Percutan besugárzás

A napjainkban rendelkezésre álló lineáris gyorsítókkal elvégezhető a hasi-kismedencei területek egy mezőből történő besugárzása. A cél az egész hasüreg egyenletes dózissal való besugárzása.
FIGO II-IV-s stádiumban, second-look laparatomia után választható a teljes has sugárkezelése, consensus azonban nincs, a 2007-es NCCN protokolban ezért nem szerepel (*II.I szintű evidencia B típusú ajánlás*).

Összgócdózis: 22,5-30 Gy, majd a kismedence kiegészítő (boost) kezelése (15-20Gy), így a kismedence összesen 45-50 Gy dózisban részesül. Napi javasolható frakciódózis 1-1,5 Gy. Magas energiájú fotonnal izocenterikusan, naponta minden mezőt AP-PA sugarazunk.
Az abdominopelvicus mező határai: felső: 1-1,5 cm-rel a rekeszkupola fölött, alsó: a foramen obturatum alsó széle alatt, két oldalsó széle a peritoneumon kívül 2-3 cm-rel.
Vesék takarása hátulról történik, 10-15 Gy-től blockkal, a májat 20-25 Gy után elölről és hátulról is takarni kell. A sugárkezelés mellékhatásai jól uralhatók korszerű hányingercsillapítókkal, a bélirritációs tünetek kezelése nagy figyelmet igényel az ionháztartás egyensúlyban tartása, illetve a későbbi tartós bélsérülések veszélye miatt.

3.5.2. A sugárkezelés célja szerint lehet

3.5.2.1. Postoperatív (adjuváns): az ovarium tumorok műtét utáni ellátásában a kemoterápiás kezelés az elsődleges választandó eljárás. Sugárterápiás utókezelésre dysgerminománál kerülhet sor elsődleges műtét utáni ellátásként, vagy idős, a kemoterápiás kezelésre belgyógyászati kísérő betegségei miatt alkalmatlan betegnél javasolható. Utóbbi esetben nagy valószínűséggel a sugárkezelés dózisa is redukálandó (*III szintű evidencia B típusú ajánlás*).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.5.2.2. Palliatív/salvage kezelés: a kialakult tünetektől, a metastasis lokalizációjától függően meghatározott dózissal és technikával (centrális kismedencei recidíva: konvencionális mezőkből 36-40 Gy, paraaortalis metastasisok: 30-40 Gy, supraclavicularis, ritkán nyaki nyirokcsomó-metastasisok: 40-46 Gy. Kivételesen csontmetastasis, paravertebralis, inguinalis metastasis miatt kerülhet sor sugárterápiára, az általános sugárterápiás elvek szerint.

3.5.3. Alkalmazható:

- önállóan,
- kemoterápiával kombinálva

4. Az ovarium daganatok stádium beosztása (FIGO, TNM), szövettani típusai és ezek elsődleges kezelése

4.1. Módosított FIGO stádiumbeosztás (1992).

TNM	FIGO	A daganat kiterjedése	A fel-fedezett esetek %-os aránya	5 éves túlélés aránya	*Teendő*
T1	I	az ovariumra korlátozódik	15	80	
T1a	Ia	Csak az egyik ovariumban, tok ép			EGY OLDALI ADNEXECTOMIA
T1b	Ib	mindkét ovariumban, tok ép			TAH + BSO + CSEPL + KEMO
T1c	Ic	daganat az ovarium felszínén, és/vagy tok megrepedt, és/vagy daganat sejtek a hasi mosófolyadékban			TAH + BSO + CSEPL + KEMO
T2	II	a egy vagy kétoldali ovarium tumor, mely a környezetét infiltrálja, de nem terjed túl a kismedencén	15	60	
T2a	IIa	daganat az uterusba, vagy a tubába			TAH + BSO + CSEPL + KEMO
T2b	IIb	a daganat az egyéb medencei szövetekre terjed			AMILYEN RADIKÁLIS MEGOLDÁS LEHETSÉGES + KEMO
T2c	IIc	T2a / T2b + daganat sejtek az ascitesben, vagy a hasi mosófolyadékban			AMILYEN RADIKÁLIS MEGOLDÁS LEHETSÉGES + KEMO
T3 és/vagy N1	III	Áttétek a kismedencén kívül, és/vagy peritoneumon és/vagy retroperitonealis nyirokcsomó áttétek	65	30	
T3a	IIIa	A tumor a kismedencében van, nincs pozitív nyirokcsomó metasztázis, szövettanilag igazolt mikroszkópos peritonealis metasztázisok		60*	TAH + BSO + CSEPL + KEMO
T3b	IIIb	Mint a IIIa, de a peritonealis metasztázisok nagysága < 2 cm		30*	AMILYEN RADIKÁLIS MEGOLDÁS LEHETSÉGES + KEMO

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

TNM	FIGO	A daganat kiterjedése	A felfedezett esetek %-os aránya	5 éves túlélés aránya	*Teendő*
T3c (N1)	**IIIc**	**A hasi áttétek > 2 cm és/vagy pozitív retroperitoneális nyirokcsomó metasztázis ill. inquinalis metasztázis**		**5-10***	**AMILYEN RADIKÁLIS MEGOLDÁS LEHETSÉGES + KEMO**
M1	**IV**	**Távoli (kivéve hashártya) metasztázisok, pozitív mellkas cytologia, máj parenchyma, távoli superficialis nycs. metasztázis**	**5**	**5**	**AMILYEN RADIKÁLIS MEGOLDÁS LEHETSÉGES + KEMO**

* a III -as stádiumon belüli túlélési arányok

4.2. Petefészek daganatok kezelése szövettani típusai szerint

Az ovarium tumorok kezelésekor, csak a korai felismeréstől, illetve a hatékony beavatkozástól várhatunk eredményt, mert nem ismert olyan rákmegelőző állapot, amelyre hatékony szűrőprogramot lehetne építeni. Tekintettel arra, hogy az ovarium tumorok legtöbbjére a különböző szövetelemek keveredése jellemző, fontos az alapos makroszkópos vizsgálat, és a megfelelő számú szövettani block feldolgozása.

4.3 Az ovarium daganatok WHO szövettani klasszifikációja a szövettani kiindulás szerint

- felszíni (coeloma v. germinalis) hám
- ivarredő (sex cord)
- csírasejtek
- specializált ovarialis stroma

4.4. Szövettani típusok

4.4.1. Malignus epithelialis **- a felszíni coeloma hámból - származó tumorok. A malignus ovarium tumorok háromnegyed része epithelialis eredetű, egy részük stroma komponenst is tartalmaz. Főbb csoportjai:**

4.4.1.1. Serosus tumorok

A malignus potenciállal rendelkező serosus tumorok két nagy csoportját a borderline tumorok és az egyértelműen malignus carcinomák alkotják.

Felosztásuk:

- Az alacsony malignitási potenciállal rendelkező serosus borderline tumorban a jóindulatú serosus cystadenománál nagyobb mértékű atípusus hámproliferáció van jelen, stroma invázió nélkül. Jó prognózisú tumor, de felszínes terjedésre hajlamos, gyakran kétoldali, és 10-15 év után is kiújulhat.
- Prognosztikailag a fentivel egyező kategória a serosus borderline tumor mikroinvázióval. A stromában fellelhető infiltratív sejtek, sejtcsoportok nagysága nem haladhatja meg a 10 mm^2-t.
- Serosus adenocarcinoma. A leggyakoribb ovarium tumor. Az esetek 50%-ában kétoldali. A szövettani differenciáltság fokától („grade") függően változik a prognózis, a szövettanilag kevésbé differenciált daganatok kedvezőtlenebb kórlefolyásúak. Többféle rendszer szerint osztályozzák a differenciáltságot, a legelterjedtebb a FIGO háromfokozatú skálája:

FIGO	**Grade I** **Grade II** **Grade III**	**Kevesebb, mint 10% szolid elem** **10-50% szolid elem** **Több mint 50% szolid elem**
Nuclearis	**Grade I** **Grade II** **Grade III**	**Enyhe magatípia, kevés osztódás** **Kifejezett magatypia, több osztódás** **Nagyfokú pleiomorphismus, hyperchrom és nagy magok, sok osztódás**

4.4.1.2. Mucinosus tumorok.

A malignus potenciállal rendelkező mucinosus tumorok két nagy csoportját a serosus tumorokhoz hasonlóan a borderline tumorok és az egyértelműen malignus carcinomák adják. A mucinosus tumorok közös szövettani jellemzője a hámsejtek

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

nyáktermelő képessége. Ritkábbak, mint a serosus típus. A mucinosus tumorokban a malignitási potenciál növekedésével párhuzamosan egyre nagyobb arányban mutatható ki a K-ras gén mutációja.
Felosztásuk:

- A mucinosus borderline tumorokban a benignus cystadenomákhoz képest nagyobb mérvű hám proliferáció és atípia van jelen, ugyanakkor nincs stroma invázió. Szövetileg két altípus, a gyakoribb intestinalis típusú és a jelentősen ritkább endocervicalis típusú különíthető el. Együttesen is lényegesen ritkábbak a serosus formánál. Az intestinalis altípus csak az estek 5%-ában kétoldali, általában nagy cysticus képlet formájában jelentkezik. Az endocervicalis altípus esetében a kétoldaliság jelentősen gyakoribb, 40% körüli. A mucinosus borderline tumorok prognózisa kedvező. Szövődményt jelenthetnek a hasüregben, kismedencében kialakuló invazív és nem-invazív implantátumok. A peritoneum pseudomyxomájaként ismert elváltozás esetében általában az elsődleges tumor az appendixben helyezkedik el, az ovariumok érintettsége másodlagos.
- Mucinosus adenocarcinoma. Az összes primer ovarium tumor 10%-át adja. 20%-ban kétoldali. A borderline mucinosus tumoroktól eltérően egyértelmű stroma invázióval járó daganat. A stroma invázió szövettani kimutatása nagyszámú blokk feldolgozását követeli meg. A serosus adenocarcinománál jobb prognózisú, különösen I-es stádiumban. Extraovarialis terjedés esetén a prognózis drámaian romlik.

4.4.1.3. Endometrioid tumorok

- Malignus potenciállal a borderline endometrioid tumor és a szövettanilag egyértelmű malignitási hordozó endometrioid adenocarcinomák rendelkeznek. Az esetek kis részében endometriosishoz társultan alakulnak ki, azonban ez nem diagnosztikus kritérium. Szövettanilag az endometrium carcinomákhoz hasonló képet mutatnak.
- Borderline endometrioid tumorok Ritkán fordulnak elő, az atípusos hámburjánzás mellett nincs stroma invázió. A daganat szerkezete atípusos, cysticus méhnyálkahártyára emlékeztető.
- Endometrioid carcinoma. A második leggyakoribb ovarium tumor, részaránya 20%. Az esetek felében kétoldali. Az endometrium rákkal azonos szöveti szerkezetű, gyakran fordul elő benne laphám-metaplasia. A laphám gócokat tartalmazó endometrioid daganatok javasolt elnevezése: „endometrioid adenocarcinoma laphám irányú differenciálódással". Mindkét komponens differenciáltsági fokát célszerű megadni. 20%-ban jár együtt endometrium rákkal, utóbbit régebben áttétnek tartották. A differenciáltság mértékétaz endometrium rákjaival azonos módon kell meghatározni. A prognózis a differenciáltságtól és a stádiumtól nagymértékben függ.

4.4.1.4. Világos sejtes tumorok

Az ovarium tumorok 10%-át adják. Peri- és postmenopausában gyakoriak és 40%-ban kétoldaliak. Jellegzetes világos vagy bakancsszegre emlékeztető sejtekből épülnek fel, nem ritkán nagy tömegű, benignus megjelenésű fibromatosus komponenssel.

- Borderline világos sejtes adenofibromatosus tumor. Alacsony malignitési potenciállal bíró elváltozás, atípusos világos sejtekből álló mirigyekből és bőséges fibrosus stromából felépülve. Stroma invázió nincs. A prognózis ovariectomia után igen jó.
- Világos sejtes adenocarcinoma. Gyakran társul endometriosissal. Lehet solid, gyakrabban cystikus, papillaris, tubularis. A magok általában kifejezetten atípusosak, míg a struktúra lehet jól differenciált, így a differenciáltság (grade) megállapítása nem alkalmazható.

4.4.1.5. Transitionalis sejtes tumorok

A petefészekből kiinduló epithelialis tumorok, amelyek hámja az urotheliumra illetve az urothelialis daganatokra emlékeztető.

- Borderline Brenner-tumor. Ritka, alacsonymalignitási potencállal rendelkező daganat, amelyben a benignus Brenner-tumoros komponens mellett atípusos, proliferáló területek vannak, invázió jelei nélkül.
- Malignus Brenner-tumor. A borderline formával szemben egyértelmű stroma inváziót mutató forma.
- Transitionalis sejtes carcinoma. Az előbbitől az különbözteti meg, hogy nincs benne benignus Brenner-tumor komponens, és rosszabb prognózisú.

4.4.1.6. Kevert epitheliális-stromalis tumorok.

Az ovariumban kevéssé gyakoriak, mind az endometriumban.

- Adenosarcoma. Benignus, vagy enyhe atípiát mutató mirigyes komponens endometriális stroma sarcoma komponenssel. Homológ és heterológ formája van, lásd alább.
- Malignus kevert Müller-cső eredetű tumor, carcinosarcoma. Az epithelialis (carcinoma) komponens változatos lehet, serosus, endometrioid, vagy világos sejtes forma. Az előbbitől csak abban különbözik, hogy a mirigyes komponens is malignus. Homológ és heterológ formája van, az utóbbiban a stromalis komponens egyéb (csont-, porc-, izom-) elemet tartalmaz. Az éretlen és malignus komponenst is tartalmazó teratomáktól különítendő el. Ez utóbbiak mindig gyermek- és fiatal korban jelentkeznek, szövettanilag organoid struktúrákat alkotnak. A heterológ stromális tumor menopausában jellemző, benne organoid struktúra nincs. Rossz prognózisú daganat. A 15 hónapos túlélés 14%-os.
- Endometrioid stromasarcoma. Nagyon ritka, többnyire ovarialis endometriosis talaján alakul ki.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.4.1.7. Nem osztályozható és differenciálatlan tumorok.
Egy részük adenocarcinoma, de nem sorolható a fenti kategóriákba, más részük differenciálatlan. A legrosszabb prognózisú epithelialis tumorok közé tartoznak, az esetek több mint felében kétoldaliak, a diagnózis időpontjában gyakran már áttéteik vannak.

4.4.2. Sex cord-stroma eredetű ovarium tumorok.

4.4.2.1. Granulosa sejtes tumorok.
Adult- és juvenilis formájuk ismert.
1. Granulosa sejtes tumor, adult forma.
A granulosa sejtes tumorok több, mint 95%-a felnőttkori. Praktikusan minden granulosa sejtes tumor malignus potenciállal rendelkezik. Legfontosabb prognosztikai tényező a stádium. Relatíve rossz prognózist jelez I-es stádium esetén a 40 évesnél idősebb kor, 5 cm-nél nagyobb tumor méret, bilateralitás, mitotikus aktivitás és az atípia, azonban szöveti megjelenése alapján nehéz a dignitást meghatározni. Gyakran termel hormont. A granulosa sejtes tumor tünetei az esetek egy részében a hormontermeléssel függenek össze, így:

- postmenopausában rendetlen méhvérzés, endometrium hyperplasia, jól differenciált endometrium rák esetében gondolni kell rá,
- fertilis korban vérzészavarok (menorrhoea, oligomenorrhoea, amenorrhoea megnövekedett, feszülő emlők - differenciáldiagnózis: graviditás),
- gyermekeknél isosexuális pubertas praecox, vérzés, gyors növekedés, fejlett emlők hívják fel a figyelmet
- máskor mechanikus nyomás, feszülés miatt okoznak tüneteket, a tokrepedéssel, torsióval járó esetekben akut hasi tüneteket okozó, életet veszélyeztető haemoperitoneum alakulhat ki

2. Juvenilis granulosa sejtes tumor.
Az esetek 80%-ában az első két évtizedben fordul elő, többségük a pubertás előtt. Szövetileg makrofollicularis és diffúz mintázat jellemző. A sejtek változatos megjelenése, az osztódó alakok, a laza theca sejtes stroma rosszul differenciált daganat benyomását kelti, ez a tumor azonban jóindulatú. A juvenilis és az adult típusban egyaránt a 12. kromoszóma trisomiát írtak le, azonban ez a korábban feltételezettel szemben nem karakterisztikus.

4.4.2.2. Thecoma-fibroma csoport
A csoport egyetlen egyértelműen malignus tagja:

- **Fibrosarcoma.** Nagyon ritka, klinikailag és prognosztikailag nem különbözik az egyéb lokalizációban előforduló hasonló tumoroktól. Atípia mellett emelkedett osztódási aktivitás jellemzi. Elkülönítendő cellularis fibromától.

4.4.2.3. Sertoli-stroma sejtes tumorok
Sertoli-sejteket, Leydig-sejteket és fibroblast-szerű sejteket tartalmaznak változatos arányban, de egy sejttípusból is állhatnak. Az ovarium tumorok néhány tized százalékát teszik ki.

- **Sertoli-sejtes tumor. Hormonálisan 40-60%-ban aktív daganatok, a hormontermelés elsősorban a jóindulatú formára jellemző. Klinikailag rosszindulatú változata ritka.**
- **Leydig-sejtes tumor.** Nem ismert malignus változata.
- **Sertoli-Leydig-sejtes tumor (Androblastoma).** A petefészek daganatok kevesebb mint 0,5-át adják. A kormegoszlás változatos, a betegek átlagéletkora 23-25 év. Jellemzően egyoldali daganat. A daganatok kb. fele hormonálisan aktív. Prognózisuk a szöveti differenciáltsági fokkal általában korrelál. A heterológ elemek jelenléte egyes vizsgálatok szerint rosszabb prognózist jelent. *Az I. stádiumú, jól differenciált tumorok klinikailag benignusak.*

A Sertoli-Leydig-sejtes tumorok tünetei:

- Virilizáció.
- Hiperösztrogén-tünetegyüttes. Ritka.

4.4.2.4**. Gynandroblastoma.**
Jól differenciált Sertoli-sejteket és legalább 10%-ban granulosa sejteket tartalmazó ritka daganat. Ösztrogén- és androgéntermelés egyaránt lehetséges.

4.4.2.5**. Szteroid (lipid) sejtes tumorok.**
A hormonszekretáló sejtekhez hasonló sejtekből állnak. Ritka tumorok. A stromalis luteoma mindig benignus, a mellékvesekéreg típusú szteroid sejtes tumor malignus változata irodalmi ritkaság. Vannak közöttük nem osztályozható tumorok is.

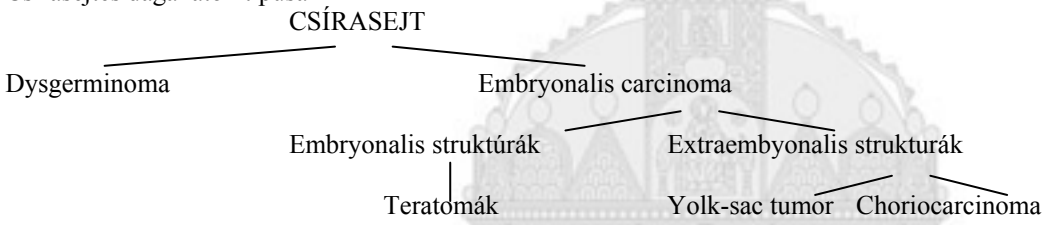
4.4.2.6**. Nem osztályozható tumorok.**

4.4.3. **Csíra- (germinalis-) sejtes ovarium tumorok**. *(2 .sz. táblázat)*
Az összes ovarium eredetű daganat 30%-át képezik, 2/3-uk 20 éves kor alatt fordul elő, s ezek 80%-a 10 éves kor alatt figyelhető meg. A daganatok jellemző tulajdonsága a gyors növekedés, gyakran termelnek tumor markereket (HCG, AFP, LDH, HPL), gyakori a lymphaticus és haematogén metasztázis, kevert előfordulásuk a gyakori, dysgerminoma kivételével általában egyoldaliak.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. sz. táblázat

Csírasejtes daganatok típusa



4.4.3.1. Primitív csírasejtes tumorok

4.4.3.1.1. Dysgerminoma.

A csírasejtes ovarium tumorok leggyakoribb típusa. Harminc éves kor alatt a leggyakoribb. Közel egyharmad részüket a terhesség alatt ismerik fel. Szövetileg a here seminomájával analóg daganat. *A dysgerminoma jellemzője a lymphaticus metasztázisképzés, ezért I/a stádiumban csak igazolt kismedencei, retroperitonealis paraaorticus nyirokcsomó-biopszia negativitás esetén törekedhetünk fertilitásmegtartó műtéti megoldásra.* Az esetek 90%-a egyoldali, de 10%-ban okkult gócok találhatók az ellenoldali ovariumban. A kórlefolyást a klinikai stádium határozza meg. A dysgerminoma sugár- és kemoterápiaérzékeny daganat. A tiszta, más komponenst nem tartalmazó dysgerminoma jó prognózisú, túlélése 95%. Kb. 14%-uk egyéb csírasejtes tumor komponenseket is (éretlen teratomát, endodermális sinus tumort, choriocarcinomát) tartalmaz. Ezek a kevert csírasejtes tumorok közé tartoznak. A kombinált tumorok prognózisát az egyéb komponensek szabják meg.

4.4.3.1.2. Yolk sac tumor

A 10 és 30 év közötti nők második leggyakoribb csírasejtes daganata. Morfológiailag heterogén, primitív teratoid daganat. Kemoterápiára jól reagál.

4.4.3.1.3. Embryonalis carcinoma és polyembryoma

- **Embryonális carcinoma.** Az előfordulás átlagos ideje a 15. évre tehető (5-25 év). Szolid, mirigyes és papillaris struktúrákat tartalmazhat. A tiszta forma ritka, a kevert előfordulás a gyakori. Jellemző rá a tumor markerek (AFP, HCG) jelenléte, a hormontermelés (pubertas praecox, rendetlen vérzés, szekunder amenorrhoea). Jellemzően egyoldali, rossz prognózisú tumor. Ritka, sokszor tovább differenciálódik (érett teratoma).
- **Polyembryoma.** Ritka csírasejtes tumor. Előfordulhat tiszta formában, vagy mint kevert csírasejtes tumor. Elsősorban a gyermekkor, ill. a serdülőkor jellemző daganata, ritkán a korai reproduktív korban is megfigyelhető. Jellemzően egyoldali daganat. Miután a trophoblastos elemek gyakran megfigyelhetők a daganat alkotóelemei között, HCG-, HPL-. AFP-termelés megfigyelhető. Gyakran jár együtt hormonális zavarokkal, mint metrorrhagia vagy pubertas praecox. Rossz prognózisú, ritka az 5 éves túlélés. Az előző daganat variánsa, amely dominálóan jellegzetes embryoid testekből áll.

4.4.3.1.4. Nem gestatiós choriocarcinoma

A primer, nem terhességgel összefüggésben kialakult forma leggyakrabban kevert csírasejtes tumorok alkotóelemeként figyelhető meg. 50%-ban a gyermekkor illetve a serdülőkor megbetegedése. Jellemző tünetei: vérzési rendellenesség, hasi fájdalom, hasi distensio, hányinger, hányás, tapintható hasi resistencia, valamint a pozitív menotest (differenciáldiagnózis: intra- vagy extrauterin graviditástól UH vizsgálattal). A gestatiós choriocarcinománál rosszabb prognózisú, agresszívebb kemoterápiát igényel.

4.4.3.1.5. Kevert csírasejtes tumorok

Legalább kettő különböző csírasejtes komponenst tartalmaznak, amelyek közül legalább egy éretlen. A leggyakoribb kombináció a dysgerminoma és a yolk sac tumor. Kevert csírasejtes daganatokban az egyes komponensek előfordulási gyakorisága a következő:

Dysgerminoma	**80%**
Endodermalis sinus tumor	**70%**
Éretlen teratoma	**50%**
Choriocarcinoma	**20%**
Embryonalis carcinoma	**15%**

A szövettani leletben meg kell adni a különböző komponenseket és ezek százalékos arányát.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.4.3.3. Bi- és trifázisos teratomák

A három csíralemez) ectoderma, mesoderma, endoderma) közül legalább kettő származékait tartlmazó daganatok.

- **Éretlen teratomák**. Az összes ovariális teratomák kevesebb, mint 1%-a tartozik ebbe a csoportba. Főleg serdülő- és fiatal felnőttkorban fordul elő. Általában egyoldali, ami az estleges fertilitásmegtartó műtét tervezésénél figyelembe vehető. Prognózisa a szöveti diferenciáltsággal. A prognózist a neuroepithelialis komponens aránya és minősége határozza meg, és a differenciáltság megállapítása is ez alapján történik.

Grade **I**	**Éretlen neuroepithelium kevesebb, mint metszetenként 1 kisnagyítású (40x) látótér.**
Grade **II**	**Az éretlen neuroepithel aránya 1-3 kinagyítású látótér metszetenként.**
Grade **III**	**Az éretlen neuroepthelialis** elemek **dominálnak, arányuk meghaladja a 3 kisnagyítású látóteret metszetenként.**

- **Érett teratoma éretlen komponenssel.** Az érett cysticus teratoma benignus tumor, amely ecto-, meso- és endodermális elemeket tartalmaz. Mikroszkópikus gócokban előfordulhatnak éretlen neuroepithelialis gócok, a prognózis ilyenkor általában kedvező.

4.4.3.4. Monodermalis teratomák

- **Carcinoid tumor.** Jól differenciált neuroendokrin sejtekből épül fel. Ritka. Az esetek 25-30%-a carcinoid szindrómával jár együtt (hőhullám, kipirulás, cyanosis, diarrhoea, hypertensio). A primer ovarialis carcinoid alacsony malignitású.
- **Struma ovarii.** Az érett teratoma kizárólag pajzsmirigy szövetből áll. Malignus struma ovarii a petefészek daganatainak 0,01%-a.
- **Neuroectodermalis tumorok.** Kizárólag neuroectodermalis szöveteket tartalmaznak, megjelenésükben a központi idegrendszer hasonló daganataira emlékeztetnek. Jól differenciálttól anaplasticus formákig terjedő varánsokat írtak le. Extrém ritkák**.**

4.4.3.4. Extraembryonalis elemeket tartalmazó csírasejtes tumorok

4.4.4. Kombinált csírasejtes és sex cord-stroma tumorok

4.4.4.1. Gonadoblastoma

- Tiszta gonadoblastoma. Csírasejtes és sex cord stroma-elemekből áll, fiatal nők virilizáló tumora. XYY kromoszóma-rendellenesség gyakori. Prognózisa jó.
- Dysgerminomával kevert gonadoblastoma prognózisa is jó, ellentétben más csírasejtes tumoros kombinációkkal.
- Egyéb kevert formák ritkán fordulnak elő, ezért kevéssé tisztázottak, de viszonylag jó prognózisú tumorok.

4.4.5. Rete ovarii tumorai

A rete ovarii carcinomája az egyéb carcinomákhoz hasonlóan osztályozható.

4.4.6. Bizonytalan eredetű tumorok

4.4.7. Kissejtes carcinoma

Az ovarium kis sejtes differenciálatlan carcinomáját az ugyancsak rossz prognózisú embryonális rhabdomyosarcomától és a rosszul differenciált neuroendocrin tumortól kell elkülöníteni. Gyakran magas mellette a serum calcium szint.

4.4.8. Lágyrész tumorok (nem ovarium specifikusak)

4.4.9. Lymphomák

A lágyrésztumorok és lymphomák szöveti képe, prognózisa, s így a kezelése sem tér el az egyéb lokalizációban ismertetettektől.

4.4.10. Áttéti tumorok

Az egyéb nőgyógyászati tumorok mellett a leggyakoribb áttéti tumorok a gyomor-bél traktusból, az emlőből és a haemopoeticus rendszerből származnak. Differenciáldiagnosztikai problémát akkor okoznak, ha olyan típusúak, amilyenek primeren az ovariumban is előfordulnak.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.5. Ovarium carcinomák kezelése szövettani szerkezet szerint

4.5.1. A hám eredetű (epithelialis) ovarium tumorok kezelése

Az általános elvekben lefektetett szempontok szerint kell, hogy történjen. Az epithelialis eredetű daganatok gyakoriságát lsd. a 3. sz. táblázatban.

3. sz. táblázat

Epithelialis daganatok gyakorisága

Epithelialis daganatok típusai	**Gyakorisága (%)**
Serosus cystadenocarcinoma	**70**
Mucinosus cystadenocarcinoma	**20**
Világos sejtes	**4**
Differenciálatlan carcinoma	**4**
Brenner-tumor	
Kevert epithelialis daganatok	
Nem klasszifikálható	

4.5.1.1 . Műtét
Részletesen ld. általános részben.
4.5.1.2. Kemoterápia
Részletesen ld. általános részben.
4.5.1.2.1. Első vonal kombinált kemoterápia:

- Taxan alapú kombináció
- Taxan kontraindikáció érzékenység esetén szóbajöhető elsővonal kombinált kezelés
    - CP
    - CAP/CEP

4.5.1.2.2. Recidiv epithelialis tumorok kemoterápiája:
Ld. megfelelő fejezetben (5. fejezet).

4.5.1.3. Sugárterápia

- Adjuváns kezelésként kivételesen alkalmazzuk, a kemoterápia kiszorította
- Palliatív kezelésként szóba jöhet (ld. általános részt)

4.5.2. Sex cord stromalis tumorok kezelése

A legtöbb daganat kevert (ivarléc, ovarium stroma, mesenchyma) szövettani szerkezetet mutat.

Granulosa-stroma sejtes tumorok
A granulosa sejtes tumorok általában alacsony malignus potenciállal rendelkező, ösztrogén termelő daganatok, melyek bármely életkorban megjelenhetnek. Az ilyen típusu daganatok 5%-ban endometrium carcinoma is kimutatható, illetve az esetek 20-50%-ban endometrium hyperplasiaval járnak együtt. A daganatok által termelt inhibin hasznos tumormarker lehet. A műtét, melyet sugárkezeléssel egészítenek ki, elégséges első vonalbeli kezelés, míg a kemoterápiát elsősorban a recidiváló, vagy metasztatikus esetek kezelésére javasolják. A 10 éves túlélési arány 90%. Kemoterápia esetén az ajánlott kombinációk a VAC, VPB, Proverával kiegészítve.

Sugárkezelés javasolt:

- előrehaladott stádiumban,
- metastaticus daganat esetén,
- korai stádiumú tumorokban, ha a tok megrepedt műtét közben,
- staging laparotomia esetén az előnye nem bizonyított.

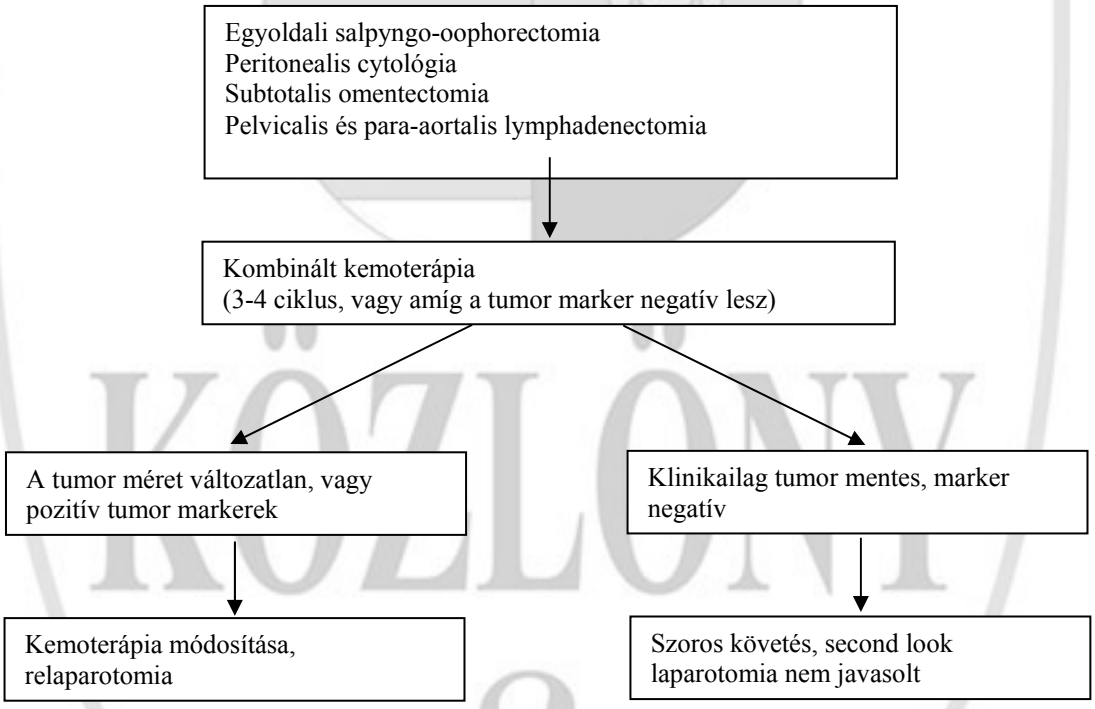
Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Sertoli-Leydig sejtes tumor
Elfogadott kezelési mód az egyoldali adnexectomia, az ellenoldali adnexum próba kimetszésével. TAH-BSO elsősorban idősebb betegek esetén, vagy előrehaladott daganatok esetén javasolható. A sugárkezelés vagy a kemoterápia hatása a túlélésre még bizonyitásra vár. Kemoterápia alkalmazása esetén a VAC ill. A VPB az ajánlott kombináció.
Sugárkezelés javasolt: **ld. Granulosa sejtes tu.-k kezelése**

4.5.3. Csíra (germinalis)-sejtes ovarium tumorok kezelése

Ebbe a csoportba az összes petefészek daganat 20-25%-a tartozik, azonban a malignus petefészek daganatoknak mindössze 3%-a foglal itt helyet. A nyugati országokban az ovarium tumorok 5%-a, míg Ázsiában vagy Afrikában a daganatok 15%-a figyelhető meg ebben a csoportban. A 20. év alatt előforduló petefészek daganatok 75%-a található meg itt, és ezen daganatok közel egyharmada malignus.
Dysgerminoma
Az esetek háromnegyed része egyes stádiumban kerül felismerésre, és 10-15%-uk kétoldali. Más ovarium tumorokkal ellentétben korábban alkul ki a lymphaticus szórás, mint a peritonealis disszemináció. A kezelés elsősorban sebészi. Legkisebb műtéti bevatkozásként egyoldali oophorectomia, korrekt sebészi stádium meghatározással is szóbajön. Annak a valószínűsége, hogy a daganat a műtétet követő 1-2 éven belül kiújul 5-10%, a kiújult daganat azonban kemoszenzitív. Ha fertilitás megőrzése fontos szempont, ezt abban az esetben is meg kell kísérelni, ha metasztatikus folyamattal állunk szemben. Ha ez nem szempont TAH-BSO végzendő. Ha a karyotipizálás során Y-kromoszóma is jelen van, mindkét ovariumot el kell távolítani, azonban a méh konzerválható. Adjuváns kezelésként kemoterápiát kell alkalmazni. A PEB kezelés javasolt. A daganat egyébként sugárérzékeny, amit a további kezelések tervezésénél érdemes figyelembe venni. FIGO St 1a esetekben, amikor a betegséget egyoldali adnexectomiával kezelhetjük, a várható 5 éves túlélési 95%. Recidivára leggyakrabban azokban az esetekben számíthatunk, amikor a kiindulási tumor nagyobb, mint 1 cm és anaplasztikus megjelenésű. Előrehaladt stádiumban TAH-BSO és ezt követően PEB kezelés javasolt. Az öt éves túlélés ezekben az esetekben is elérheti a 85-90%-ot. A korai (1a st.-ú) csirasejtes daganatok kezelési elveit a 3. sz. ábrán szemléltetjük.

3. sz. ábra



Sugár-és kemoterápia érzékeny daganat!
Postoperatív sugárkezelés:

- - 25-30 Gy az azonos oldali kismedencére, a teljes parailiacalis és paraaortalis nyirokcsomóláncra a Th.X-XI. magasságáig, majd az esetleges „bulky" területre 10 Gy boost besugárzás, AP-PA mezőkből. Napi frakció 1,5Gy.
- - ha a retroperitoneum érintett, a mediastinum és a bal supraclavium sugárkezelése is javasolt 25-30 Gy - el

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Éretlen teratoma
Különbséget kell tenni a menopausa előtt illetve a menopausa után megjelenő daganatok kezelése között.
Premenopausában, ha a fertilitás megtartása fontos, és a daganat csak egyik oldali petefészekre lokalizált, korrekt sebészi stádium meghatározás mellett egyoldali adnexectomia végezhető. Ezen betegcsoportban st Ia és I-es szövettani grádusú daganat esetében, adjuváns kemoterápia nem szükséges (mások szerint csökkentett számú kezelés elégséges).
II-III-as szövettani grádusú St Ia daganatok esetében, vagy előrehaladottabb daganatok esetén (TAH-BSO-cseplesz rezekció után) illetve ha daganat szövet maradt vissza, PEB kezelés javasolt. Amennyiben a betegnek ascitese volt, a fennálló szövettani grádustól függetlenül, adjuváns kemoterápiát kell folytatni. Sugárterápia localisalt „bulky" tumorok kezelésére javasolt. Miután ezeknek a daganatoknak (lsd fent) tumor markere nincs, amennyiben a műtét után daganat szövet maradt vissza, a kezelés befejezése után a second-look laparotomia szóbajön.

Yolk sac tumor (endodermalis sinus tumor)
Anaplasticus, rossz prognózisú daganat, gyorsan metasztatizál
A petefészek daganat hagyományos sebészi kezelési elvei mellett, ha a fetrilitás megtartása felmerül, egyoldali adnexectomia, korrekt sebészi stádium meghatározás, és ennek érdekében intraoperativ szövettani (fagyasztás) vizsgálat megfontolandó. Azonban minden betegnél adjuváns kemoterápiát kell alkalmazni, PVB formájában. Ennél agresszívebb (hat komponensű!) kemoterápiás kezelés alkalmazása is szóbajön, elsősorban magas rizikójú daganatok, a mütét pillanatában hasi, máj, vagy távoli (agy) áttétel rendelkező daganatok esetében. .

Embryonalis carcinoma
A felfedezés pillanatában az esetek két harmadában csupán az egyik oldali petefészekre lokalizált a folyamat., és gyakran termelnek AFP-t és βHCG-t. A kezelés egy vagy kétoldali adnexectomia, amit rendszerint kemoterápia követ (PEB).

Choriocarcinoma
Kétoldali előfordulása nagyon ritka. A daganat prognózisa rossz. Szokványos sebészi beavatkozás után MAC III (methotrexat, actinomycin D, cytoxan) kombinált kezelés javasolt. A betegség követésére a β-HCG, a LDH, és az AFP mérése használható, amennyiben más germinál sejtes alkotó elemek is jelen voltak a daganatban.

Kevert germinalsejtes daganatok
Ezen daganatok esetében az általános elvektől eltérően a fertilitás megtartásának igénye setén egyoldali adnexectomia is végezhető, PEB kezeléssel kiegészítve. Azokban az esetekben, ahol a mütétnél residuális tumor maradt vissza és a daganatnak tumor markere nincs, a kezelés eredményének tisztázása céljából a second look laparotomia megfontolandó.

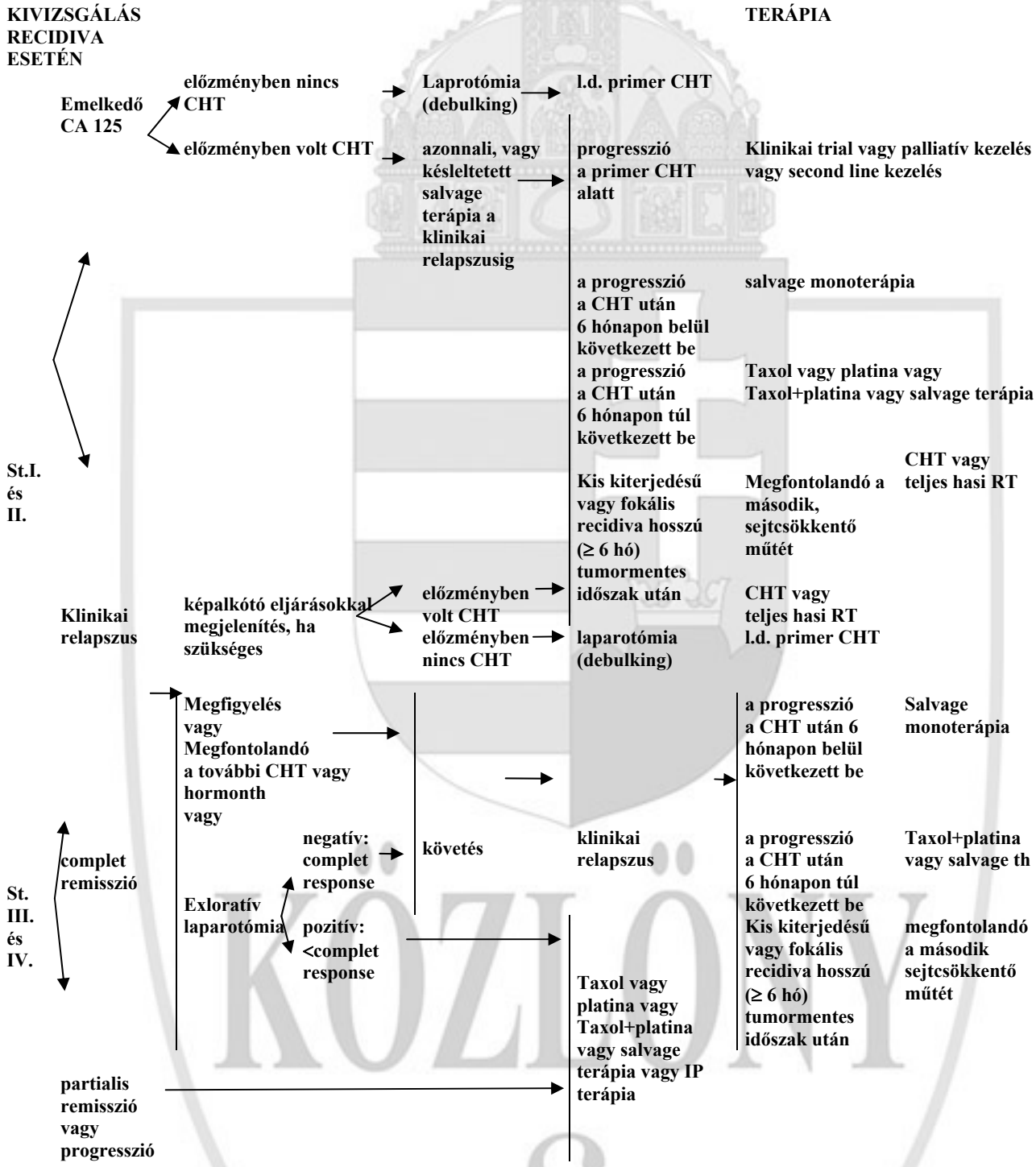
5. Relapsus kezelése

5.1. A recidiv ovarium tumorok kezelésének általános elvei:

- Amennyiben a daganat az adjuváns kemoterápiára nem reagál, kombinációt kell váltani (második vonal kezelés)
- Ha a daganat a kezelés befejezése után egy év múlva recidivált, és a korábbi kezelésre jól reagált, az eredeti kombináció ismét alkalmazható.
- Ha a daganat egy éven belül recidivált úgy más összetételű kombinált kezelés alkalmazása javasolt
- A második vonal kezelés alkalmazása, vagy a kezelés befejezését követő recidívák esetében az 1-3 pontot kell ismét követni.
- Ha az alkalmazott kemotherápiára nincs válasz, úgy palliatiós céllal sugárkezelés, hormon kezelés megkísérelhető.
- A kezelés általános elveit a 4. sz. ábrán foglaltuk össze.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. sz. ábra



Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5.2. Egyéb a recidiv ovarium tumorok

Egyéb recidív tumorok kemotherápiájának tervezésekor figyelembe veendő szempontok:

5.2.1. „Single-agent, second line" kemoterápia:

A primer kezelésre nem reagáló vagy recidíváló tumorok kezelése ellentmondásos. Több kipróbált vegyület közül a liposomalis doxorubicin, etoposid, gemcitabine, paclitaxel, platina, topotecan, vinorelbin, Ifosphamid, javasolható.
Elvek:

- Ha a daganat a platinát is tartalmazó kombinált kezelésre nem reagál (platina resistens) újabb platina alapú kombinációktól esély nem várható, más típusú kezelés alkalmazása szükséges. Az ilyen esetben alkalmazható szereket és várható terápiás válaszok arányát lsd. a **4. sz. táblázat**ban.
- Ha a recidíva a kezelés befejezése után egy évvel alakult ki (platina szenzitív) és a daganat a primer platina alapú kombinációra jól reagált nagy dósisú platina monotherapia mérlegelhető. Figyelembe kell vennünk annak tervezése során, hogy a korábbi platina-bázisú kemoterápia során esetleg már károsodott a vese. Számolnunk kell továbbá azzal, hogy a magas dózisú második vonalbeli platina adagolás olyan mértékben károsíthatja a vese parenchymát, ami akadályát képezheti teljes dózisú kemoterápia végzésének azt követően.

Dózis:

a) 110 -120 mg\m^2\négy hetente
b) 40mg\m^2 öt napig \négy hetente

- Recidív ovarium tumorok kezelésére használható egyéb szereket és azok dózisát lsd. az **5. sz. táblázat**ban

4. sz. táblázat
Másodikvonal kezelésben használt kemoterápiás szerek hatékonysága ovarium tumorok esetében.

	Kemoterápiás kezelésre adott válasz aránya %-ban (RR)	
Hatóanyag	Platina rezisztens	Platina érzékeny
Liposomalis doxorubicin	**10-20**	**20-35**
Etoposid		
Gemcitabine		
Paclitaxel		
Platina		
Topotecan		
Vinorelbine		

5. sz. táblázat
Recidív ovarium daganatok kezelésben használható egyéb kezelési sémák

Hatóanyag	Dózis
Paclitaxel	**80 mg/m^2 hetente**
Docetaxel	**30 mg/m^2 3-4 hetente**
Topotecan	**4 mg/m^2 hetente**
Liposomalis doxorubicin	**40 mg/m^2 havonta**
Gemcitabine	**1000 mg/m^2 1 és 8. napon 21 naponként**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5.2.2. „Second-line" kombinált kemoterápia:

Szóba jöhető kombinációk a petefészekrák kezelésében hatékony gyógyszerek korábbi generációjának tagjaival:

1) PEV
2) CEP
3) VPB
4) VPBM

Az újabb gyógyszerek és a hatékony szupportáció birtokában a petefészekrákos betegek jó fizikális státuszban és vitális szervfunkcióval kezelhetők még harmadik és negyedik vonalban is. A petefészekrák hosszú távú kezelési stratégiája keretében, a megfelelően kiválasztott szerekkel a túlélést prolongáló remisszió biztosítható ebben a terápiás helyzetben is. A hatékony gyógyszerek újabb generációja tagjainak esetleg ismételt (taxánok) vagy harmadik vonalbeli alkalmazása (topotecan, liposomalis doxorubicin) szerepe ebben a vonatkozásban is meghatározó jelentőségű.

5.3. Nem epithelialis recidív ovarium tumorok kezelése:

Lsd. a részletes szövettani felsorolásnál.

5.4 Relapsusok sebészi kezelése:

5.4.1. Palliáció

A palliatív sebészi kezelés értéke erősen vitatható. Recidiv tumorok esetében újabb műtét elvégzését csak szigorú indikációk alkalmazása mellett javaslunk többnyire anus prae - (ha lehetséges), vagy transrenalis drain (ritkán van rá szükség) felhelyezése céljából. Ovarium daganatok kezelésében exenteratió nem jön szóba.

5.4.2 Második sejtcsökkentő mütét:

Tipusai:

'Second look' laparotomia: Értéke vitatott. Tumor markert nem termelő daganatok esetében a kezelés hatékonyságának lemérése céljából szóbajön, de 'overtreatment' hormontermelő daganatok esetében. Értéke minden más tumornál vitatható.

Intervallum laparotomia: A szuboptimális műtétet követő 3-4 kemoterápiás kezelés után, végezzük, ha a beteg a kemoterápiás kezelésre jól reagált, és klinikai vizsgálattal a beteg operabilisnak tűnik

Második sejtcsökkentő műtét: Átmeneti tumormentesség után jelentkező recidivák műtéttel történt megkisebbitését jelenti. Tekintettel arra, hogy az első műtétnél megállapított sebészi stádium, a talált tumor méret és a szövettani grade olyan fontos prognosztikai faktorok, hogy a visszahagyott tumor méret szerepe a túlélésre elhanyagolható (Potter 1993 !), második sejtcsökkentő (intervallum) mütét csak akkor jön szóba ha:

a) a primer műtétnél csupán excisiot végeztünk, és
b) a tumor az alkalmazott kemotherápiára jó választ mutatott, bimanualis vizsgálattal operábilisnak imponál (4. kemoterápiás cyclus után)
c) egyéb esetekben a második sejtcsökkentő műtét értéke vitatható mind a beteg túlélési ideje, mind pedig a beteg életminősége (Carson 1993) szempontjából.

6. Hormon pótló kezelés ovarium tumoros betegeknél

Az általános elvek és az alkalmazandó gyógyszerek köre azonos az osteoporosis illetve az. egyéb postmenopausális tünetek megelőzésével.

Speciális szempontok:

a) Laphám eredetű ovarium tumorok kezelésének befejezése után ugyanazok az elvek érvényesek, mint egyébként.
b) Adenocarcinómák kezelésének befejezése után nem javasolt
c) Kínzó klimaxos tünetek esetén a 'good quality of life' elve alapján adjuk.

7. Ovarium carcinomák prognosztikai faktorai

7.1. Borderline ovariumdaganatok

Borderline ovarium daganatokban monovariációs analízissel a legfontosabb prognosztikai faktorok, a szövettan és a stádium illetve az invazív és nem invazív implatátumok jelenléte.

7.1.1. Histologia

Az alábbi sorrendben, azonos stádium mellett a prognózis romlik.

1. Serosus

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Mucinosus
3. Endometrioid
4. Brenner
5. Világos sejtes

7.1.2. FIGO stádium

Prognosztikai értelemben kevésbé fontos. Az 5 éves átlagos túlélés serosus daganatokban 90-97%, mucinosus daganatokban 87%. A 10 éves túlélés serosus tumorokban 75-90%, mucinosus daganatokban 85%.

7.2. Prognosztikai faktorok FIGO I-II stádiumú ovarium daganatok esetében

7.2.1. Grade

Önálló prognosztikai faktor, szerepe ellentmondásos, mert az előrehaladottabb ovarium tumorok nagy valószínűséggel kevésbé differenciáltak.

7.2.2. Histologiai típus (a prognózis a számok emelkedésével romlik)

1. endometroid
2. mucinosus
3. serosus
4. differenciálatlan carcinoma
5. világos sejtes adenocarcinoma

7.2.4. Egyéb prognosztikai faktorok

Egyéb prognosztikai faktorok, melyek a korai invazív ovarium tumorok recidíva készségét befolyásolják.
Kedvezőtlenül befolyásolják:

1. Differenciáció foka,
2. Adhaesiók,
3. Ascites.

7.3. Prognosztikai tényezők FIGO III-IV st.-ú ovariumdaganatok esetében

7.3.1. Residualis daganat

Optimális cytoreductio esetén a túlélés 22 hónappal is hosszabb lehet. A maradék tumor nagysága mellett a helyek száma is prognosztikai értékű

7.3.2. Prognosztikai faktorok statistikai analízis alapján

7.3.2.1. Egyváltozós analízis alapján prognosztikai faktorok

1. Differenciáltság
2. Életkor
3. Residualis tumor mérete
4. Stádium
5. Ploiditás

7.3.2.2. Multivariációs analízis alapján

1. residuális tumor mérete
2. életkor

7.4. Ovarium daganatok egyéb prognosztikai faktorai

Transforming growth factor (TGF) alfa
Epidermal growth factor (EGF)
Cytokines colony-stimulaló factor (CSF)-1
Interleukin-6 (IL-6)
Tumor necrosis factor (TNF)
Receptorok: EGF. erbB-2. fms. Il-6
Nuclearis transcriptios factorok: jun. fos. myc
Supresszor gének: p53. pRb. TGF-beta

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az ovarium daganatok prognosztikai modelljét a **6. sz. táblázat**ban foglaltuk össze.

6. sz. táblázat
Ovarium daganatok prognosztikai modellje (Dembo 1993)

Rizikó	Stádium	Residualis daganat mérete	Grade
Alacsony	**1**	**0**	**1**
Közepes	**1**	**0**	**2.3**
	2	**0**	**1.2.3**
	2	**≤ 2 cm**	**1.2**
	3	**0/≤ 2 cm**	**1**
Magas	**2**	**≥ 2 cm**	**3**
	3	**0/≤ 2 cm**	**2.3**

8. Kezelési sémák

8.1. Az OEP által a petefészek daganatok kezelésében finanszírozott kemoterápiás sémák.

		Osztályon használt elnevezés	Dózis mg/m^2	Napok	Szünet nap
C56	**A petefészek rosszindulatú daganata**				
7026	Kemoterápia, CAP I. p.sz.				
7032	Kemoterápia, EPI+CDDP/A p.sz.				
7062	Kemoterápia, EPI+CDDP/B p.sz.				
7088	Kemoterápia, PEV p.sz.				
7089	Kemoterápia, VICE p.sz.				
7099	Kemoterápia, TAX+CBP p.sz.	I.st line TXL-CRB	T175,CRB 400	1	20
7101	Kemoterápia, ADOC p.sz.				
7119	Kemoterápia, heti TAX p.sz.				
7157	Kemoterápia, GEM+CBP p.sz.	GEM-CRB			
	71751		G1000, CRB300	1	7
	71752		G1000	1	13
7158	Kemoterápia, L-ADM p.sz.	Caelix	50		27
7161	Kemoterápia, CEP/2 p.sz.	CEP-1	C500,E60,P50		27
7162	Kemoterápia, TOPO/C p.sz.	Heti Hycamtin	4	1	6
7163	Kemoterápia, PEV/A p.sz.	3 napos PEV	P30,E60,V100		
7167	Kemoterápia, TAX+CBP/B p.sz.	IInd line TXL-CRB	T175,CRB 400	1	20
7168	Kemoterápia, TAX+CBP/C p.sz.	Heti TXL-CRB	T80, CRB 150	1	6
7169	Kemoterápia, TAX/A monoterápia heti kezelés p.sz.	Heti monoTXL	100	1	6
7170	Kemoterápia, CBP-monoterápia p.sz.	monoCRB	400	1	27
7171	Kemoterápia, VP monoterápia p.sz.	monoVepesid	100	3	25
7173	Kemoterápia, nagydózisú CDDP+VP p.sz.				
7297	Kemoterápia, GEM/D p.sz.	monoGemsar			
	72971		1000	1	7
	72972		1000	1	13
7302	Kemoterápia, CBP+IFO p.sz.				
7331	Kemoterápia, BECA p.sz.				
7332	Kemoterápia, BEP/A p.sz.				

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

		Osztályon használt elnevezés	Dózis mg/m^2	Napok	Szünet nap
7333	Kemoterápia, CBP+CPH p.sz.				
7338	Kemoterápia, VPB CDDP-vel p.sz.				
7339	Kemoterápia, VPB CBP-vel p.sz.				
7341	Kemoterápia, CPH+VP p.sz. recidiva kezelésére				
7342	Kemoterápia, TOPO/A p.sz.				
7343	Kemoterápia, TAX+CBP/A (first line th) p.sz.				
7345	Kemoterápia, VEP p.sz.	5 napos PEV	P5x20,E60,V3x100	5	23
7346	Kemoterápia, PEB p.sz.	PEB	P100,Vep100,BLM30	3	25
7347	Kemoterápia, CPH+CDDP p.sz.	CP	C750, P75		20
7348	Kemoterápia, CDDP+TAX/A p.sz.				
7354	Kemoterápia, BEP/C p.sz.				
7361	Kemoterápia, VIP/E p.sz.	VIP	Vep100, Ifo3000,P20 Mesna3000	5	23
7364	Kemoterápia, CEP p.sz.	CEP 2	C500,E60,P50		20
7365	Kemoterápia, BEP/B p.sz.				
7367	Kemoterápia, TOPO/B p.sz.	Hycamtin	1,5	5	16
7369	Kemoterápia, CDDP+TAX/B p.sz.	TXL-CDDP	T175,P75	2	19
7370	Kemoterápia, CPH+CDDP/B p.sz.				
7402	Kemoterápia, CEP II. p.sz.	CEP-3	C600,E75,P50	1	20
7903	Kemoterápia, mono-ADM p.sz.				
7915	Kemoterápia, EPI/A p.sz.				
7920	Kemoterápia, TAX monoterápia p.sz.	MonoTXL	175	1	20
7966	Kemoterápia, GPE p.sz. 18 év alatt				
7967	Kemoterápia, GPEI p.sz. 18 év alatt				
7970	Kemoterápia, GVBP p.sz. 18 év alatt				
7971	Kemoterápia, GVAC p.sz. 18 év alatt				
7972	Kemoterápia, GBEP p.sz. 18 év alatt				
7973	Kemoterápia, GCAREB p.sz. 18 év alatt				
7974	Kemoterápia, GBEP5 p.sz. 18 év alatt				

8.2. Az Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztálya által javasolt kemoterápiás protokolok

First line Taxol®-Carboplatin protokoll

1. nap	**paclitacel**	**175 mg/m^2**
	Carboplatin	**AUC 5**

ismétlés 21 naponként

Second line taxán-Carboplatin protokoll

1. nap	**docetaxel**	**75 mg/m^2**
	Carboplatin	**AUC 5**

ismétlés 21 naponként

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Heti Taxol® kezelés

Paclitaxel	**80 mg/m^2**
Carboplatin	**AUC 3**

A kezelést hetente ismételjük

CAP protokoll

1. nap	**Cyclophosphamid**	**500 mg/m^2**
	cis-Platin	**50 mg/m^2**
	Adriamycin	**50 mg/m^2**

ismétlés 28 naponként

CEP protokoll

1. nap	**Cyclophosphamid**	**500 mg/m^2**
	cis-Platin	**50 mg/m^2**
	Epirubicin	**60 mg/m^2**

ismétlés 28 naponként

PEV protokoll

1. nap	**Vepesid**	**100 mg/m^2**
	Epirubicin	**60 mg/m^2**
	cis-Platin	**20 mg/m^2**
2. nap	**Vepesid**	**100 mg/m^2**
	cis-Platin	**20 mg/m^2**
3. nap	**Vepesid**	**100 mg/m^2**
	cis-Platin	**20 mg/m^2**
4. nap	**cis-Platin**	**20 mg/m^2**
5. nap	**cis-Platin**	**20 mg/m^2**

ismétlés 28 naponként

Hycamtin protokoll

1. nap	**Hycamtin**	**1,5 mg/m^2**
2. nap	**Hycamtin**	**1,5 mg/m^2**
3. nap	**Hycamtin**	**1,5 mg/m^2**
4. nap	**Hycamtin**	**1,5 mg/m^2**
5. nap	**Hycamtin**	**1,5 mg/m^2**

ismétlés 21 naponként

CPA+VP protokoll

1. nap	**Vepesid**	**100 mg/m^2**
2. nap	**Vepesid**	**100 mg/m^2**
3. nap	**Vepesid**	**100 mg/m^2**
	Cyclophosphamid	**800 mg/m^2**

ismétlés 28 naponként

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Nagydózisú Platina- Vepesid protokoll

1.8.15.29.36.43. napon	**Platina**	**100 mg/m^2**
1-15. 29-43. napon	**Vepesid**	**50 mg/nap p.os**
58. naptól 3 héten át	**Vepesid**	**100 mg/nap p.os**

1 hét szünet. majd ismételten 3 héten át 100mg/nap Vepesid

EDM protokoll (germinális hám eredetű tumor második vonal kemotherápiája)

1. nap	**Vepesid**	**75 mg/m^2**
	Dactinomycin	**1 mg/m^2**
	Methothrexat	**30 mg/m^2**
2. nap	**Vepesid**	**75 mg/m^2**
3. nap	**Vepesid**	**75 mg/m^2**

ismétlés 21 naponként

PEB (Platina-Etoposid-Bleomycin)

Platina	100 mg/m^2 1. nap
Etoposid /VP-16/	100 mg/m^2 1-3 nap
Bleomycin	15 mg/m^2 IM! 1-3 nap

Ismétlés 28 naponként

VIP (Vepesid. Ifosfamid-Platina)

Vepesid	60 mg/m^2 1-5 nap
Ifosfamid	3000 mg/m^2 1. nap
MESNA	3000 mg/m^2 Az összdózis 20%-a a kezelés megkezdésekor. 40-40%-a a 4. és a 8. órában kerül beadásra
Cisplatin	20 mg/m^2 1-5 nap

Ismétlés négy hetente

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Betegek követése:

A kezelés befejezése után minden beteget az első két évben 2-3 havonta, a második és harmadik évben félévente, ezt követően pedig évente kell ellenőrző vizsgálatra visszahívni.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Minden alkalommal elvégzendő:

- anamnézis (az elmúlt vizsgálat óta történt események értékelése)
- bimanualis és rectovaginális vizsgálat
- tumor marker vizsgálat
  - marker pozitív daganatok esetében a tumor marker emelkedés 6 hónappal korábban jelezheti a recidívát, mint bármilyen más vizsgálat
  - marker negatív tumorok esetében a peritonealis propagatio CA125 emelkedéssel jár, ezért itt is ajánlott

Időszakos vizsgálatok: amelyek félévenként javasoltak

- mellkas rtg
- CT /marker emelkedés vagy panaszok esetén/
- a beteg panaszai esetén, a panasz jellege alapján javasoltak
  - rtg
  - CT/MRI
  - pyelographia
  - izotóp
  - UH
  - neurologiai

Megoldandó probléma:
Annak áttekinthető dokumentálása, hogy a beteg a megadott időben a megadott vizsgálaton megjelent

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. Évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálaéban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progressziv ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Williams C, (Ed.): Evidence-based oncology, BMJ Books, London (2003)
2. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. Cance 1994; 74:2979-2983
3. E C, Quon M, Gallant V, Samant R.: Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006 Aug;102(2):204-209.)
4. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in ovarian cancer. Acta Oncol. 2003;42(5-6):562-566)
5. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy and no futher treatment. Int J Gynecol Cancer 2003; 13:278-286.
6. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in ovarian cancer. Acta Oncol. 2003;42(5-6):562-566
7. Green JA, Berns EM, Coens C, van Luijk I, Thompson-Hehir J, van Diest P, Verheijen RH, van de Vijver M, van Dam P, Kenter GG, Tjalma W, Ewing PC, Teodorovic I, Vergote I, van der Burg ME; On behalf of the EORTC Gynaecological Cancer Group. Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: a multi-factorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer group (study 55865).Eur J Cancer. 2006 Oct;42(15):2539-48
8. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Manci N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer. 2006 Sep 18;95(6):699-704.
9. Grenman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Maenpaa J, Kuronen A, Leminen A, Puistola U, Vuolo-Merila P, Salmi T, Vuento M, Yliskoski M, Itala M, Helenius H, Joensuu H, Lehtovirta P.
   A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. Eur J Cancer. 2006 Sep;42(14):2196-9.
10. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, Kajenas S.
    Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients.BMC Cancer. 2006 Jun 8;6:153.
11. Wilkinson PM, Antonopoulos M, Lahousen M, Lind M, Kosmidis P; EPO-INT-45 Study Group.
    Epoetin alfa in platinum-treated ovarian cancer patients: results of a multinational, multicentre, randomised trial.Br J Cancer. 2006 Apr 10;94(7):947-54.
12. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 2006;27(1):25-8.
13. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8802-11. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1224.
14. Skarlos DV, Kalofonos HP, Fountzilas G, Dimopoulos MA, Pavlidis N, Razis E, Economopoulos T, Pectasides D, Gogas H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Klouvas G, Kyratzis G, Aravantinos G. Gemcitabine plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced epithelial ovarian cancer resistant/refractory to platinum and/or taxanes. A HeCOG phase II study. Anticancer Res. 2005 Jul-Aug;25(4):3103-8.
15. Polverino G, Parazzini F, Stellato G, Scarfone G, Cipriani S, Bolis G. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy. Gynecol Oncol. 2005 Nov;99(2):343-7. Epub 2005 Jul 26.
16. Hall GD, Brown JM, Coleman RE, Stead M, Metcalf KS, Peel KR, Poole C, Crawford M, Hancock B, Selby PJ, Perren TJ. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. Br J Cancer. 2004 Aug 16;91(4):621-6.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

17. Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, Torri V, Conte PF, Fossati R, Ravaioli A, Mangioni C. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. Br J Cancer. 2004 Jun 1;90(11):2112-7.
18. Kew FM, Ashton VJ, Cruickshank DJ. Tolerability of transvaginal ultrasonography as an ovarian cancer screening test. J Med Screen. 2004;11(1):45-7.
19. Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA; International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol. 2004 Jan;15(1):100-3.
20. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Trope C; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial.Lancet. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106.
21. Terry PD, Miller AB, Jones JG, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study.Eur J Cancer. 2003 May;39(8):1157-64.
22. Dittrich Ch, Sevelda P, Salzer H, Obermair A, Speiser P, Breit Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients. 10-year results of a prospective randomised phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamide-cisplatin. Eur J Cancer. 2003 May;39(8):1129-40. Erratum in: Eur J Cancer. 2004 Mar;40(4):627.
23. Sandercock J, Parmar MK, Torri V, Qian W. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. Br J Cancer. 2002 Oct 7;87(8):815-24. Review.
24. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet. 2002 Aug 17;360(9332):505-15. Erratum in: Lancet. 2003 Feb 22;361(9358):706.
25. du BA, Meier W, Luck HJ, Emon G, Moebus V, Schroeder W, Costa S, Bauknecht T, Olbricht S, Jackisch C, Richter B, Wagner U. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer.Ann Oncol. 2002 Feb;13(2):251-7.
26. Gore M, Oza A, Rustin G, Malfetano J, Calvert H, Clarke-Pearson D, Carmichael J, Ross G, Beckman RA, Fields SZ. A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. Eur J Cancer. 2002 Jan;38(1):57-63.
27. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD001034. Review.
28. Lee CK, Pires de Miranda M, Ledermann JA, Ruiz de Elvira MC, Nelstrop AE, Lambert HE, Rustin GJ, Trask CW. Outcome of epithelial ovarian cancer in women under 40 years of age treated with platinum-based chemotherapy. Eur J Cancer. 1999 May;35(5):727-32.
29. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Nov;105(11):1136-47. Review.
30. Marth C, Trope C, Vergote IB, Kristensen GB. Ten-year results of a randomised trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide in advanced, suboptimally debulked ovarian cancer.Eur J Cancer. 1998 Jul;34(8):1175-80.
31. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study.Lancet. 1998 Nov 14;352(9140):1571-6.
32. ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW, Morack G, Breed WP, Hillen HF, van der Hoeven JJ, Reed NS, Fairlamb DJ, Chan SY, Godfrey KA, Kristensen GB, van Tinteren H, Ehmer B. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. Med Oncol. 1998 Sep;15(3):174-82.
33. du Bois A, McKenna CJ, Andersson H, Lahousen M, Kitchener H, Pinter T, Capstick V, Wilkinson JR. A randomised, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy and safety of ondansetron (GR38032F) plus dexamethasone with metoclopramide plus dexamethasone in the prophylaxis of nausea and emesis induced by carboplatin chemotherapy. Oncology. 1997 Jan-Feb;54(1):7-14.
34. Kuhn W, Schmalfeldt B, Dose J, Pache L, Ulm K, Freitag K, Janicke F, Graeff H. Intravenous or oral etoposide therapy of platinum refractory ovarian cancer with early recurrence. Results of a prospective randomized study-.Geburtshilfe Frauenheilkd. 1996 Feb;56(2):105-10. German.
35. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, Chiari S, Favalli G, Mangili G, Presti M, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica.Ann Oncol. 1995 Nov;6(9):887-93.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

36. Tabor A, Jensen FR, Bock JE, Hogdall CK. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening. J Med Screen. 1994 Oct;1(4):215-9.
37. Parkes CA, Smith D, Wald NJ, Bourne TH. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening among the general population. J Med Screen. 1994 Oct;1(4):209-14.
38. Di Leo A, Bajetta E, Nole F, Biganzoli L, Ferrari L, Oriana S, Riboldi G, Bohm S, Spatti G, Raspagliesi F, et al. The intramuscular administration of granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to chemotherapy in pretreated ovarian cancer patients: an Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group pilot study. Br J Cancer. 1994 May;69(5):961-6.
39. Murphy D, Crowther D, Renninson J, Prendiville J, Ranson M, Lind M, Patel U, Dougal M, Buckley CH, Tindall VR. A randomised dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four week intervals for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles.Ann Oncol. 1993 May;4(5):377-83.
40. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, Harmer CL, Blake PR, Chilvers CE. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. BMJ. 1991 Feb 2;302(6771):259-62.
41. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005340. Review.
42. Ovarian Cancer. In. Clinical Practice Guideline in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. V.l.:2006
43. Platinum-based chemotherapy appears to be better than non-platinum chemotherapy. Combination therapy appears to improve survival compared with platinum alone. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001418. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
44. Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: patient selection and review of the literature. Cancer 1996;78:2049-2062
45. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961861. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
46. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Cae. Ovarian cancer. Acta Oncologica 1996;2(suppl 7):86-92
47. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978131. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvosképzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

Hernádi Zoltán: Nőgyógyászati Onkológia. Therápia kiadó. 2004

Papp Zoltán: Szülészet Nőgyógyászat Tankönyve. 2006

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a prosztata daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelk-zésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korábbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társzakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A szakmai ajánlások leírása

1. Általános elvek

A prosztatarák az egyik leggyakoribb daganatféleség a férfiaknál. 65-80 éves kor között fordul elő leggyakrabban. A Nemzeti Rákregiszterben évente mintegy 4000 új daganatos előfordulást regisztrálnak. Hormonális faktorok valószínűleg szerepet játszanak a daganat kialakulásában. A prosztatarákok < 5%-ában örökletes tényezők játszanak szerepet. A táplálék magas állati zsírtartalmának tulajdonítanak fontos szerepet. Nincs kimutatható összefüggés a nemi betegségek, a szexuális habitus, a dohányzás és a foglalkozási ártalmak, valamint a prostatarák között. Nincs egyértelmű bizonyíték arra sem, hogy a prosztata nodularis hyperplasiájában gyakoribb lenne a prosztatarák, bár a két betegség gyakran együtt fordul elő.

Prostata carcinoma előfordulása és mortalitása Magyarországon 2001-2006. között a Magyar Rákregiszter korrigált adatai alapján

	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
Esetszám	2749	2892	3731	3371	3319	3490
Ráta (100 000 férfira vonatkoztatva)	51,4	54,2	70,2	63,5	62,6	66,0
Halálok (esetszám)	1372	1292	1308	1275	1077	

Klinikailag három formája van:

Praeklinikai carcinoma:

- Latens prosztatacarcinomáról beszélünk, ha a boncolás deríti ki és korábban semmilyen klinikai tünetet nem okozott.
- Incidentalisnak mondjuk, ha prosztata hyperplasia miatt történt TUR vagy prostatectomia anyagának szövettani feldolgozása során véletlenül igazolódik a prosztatacarcinoma.

Occult prosztatarák:

- Ha klinikailag nem kimutatható, és csak metasztázisok formájában manifesztálódik.

Klinikai carcinoma:

- A prosztatában mind klinikailag, mind szövettanilag megtalálható a carcinoma.

1.1. Kiindulási hely

A prosztatarák az esetek mintegy 80-90%-a a prosztata perifériás zónájának mirigyhámsejtjeiből, de aktív mirigyhám bármelyik részéből kiindulhat. Több mint 50%-ban multifocalis. Centrális előfordulás gyakorisága 10-20%. Ezek szövettanilag általában kevésbé változatosak, differenciáltak, és sokszor jobb prognózisúak, mint a perifériás forma. Lokális compressio révén vizeletelfolyási akadályt képezhet.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.2. A daganat lokális terjedésének irányai

A prostatadaganat növekedve eléri a prosztata tokját, majd ezen keresztül a periprostaticus és környező szervekre terjed. Beszűrheti a hólyagnyakat, betörhet a hólyagalapra, infiltrálhatja a vesicula seminalist. A folyamat a környezethez, egészen a medence faláig rögzülhet, ritkán kapaszkodik össze a rectummal.

1.3. A daganat regionalis terjedésének irányai

Leggyakrabban metasztázisok az n. obturator körül levő nyirokcsomókban, ill. az iliaca interna és ritkán, legfeljebb externalis láncban, valamint a praesacralis nyirokcsomókban találhatók. A folyamat lymphogen úton a paraaorticus, ritkán a bal supraclavicularis nyirokcsomókban jelentkezhet.

1.4. Szövettani típus

1.4.1. „Minimális adenocarcinoma" és atypusos kis acinaris proliferáció (ASAP)

A biopsiás mintákban néha kis atypusos acinusok proliferációja láthatók, amelyek nem mutatják az adenocarcinoma minden diagnosztikus kritériumát. Az ilyen elváltozásokat nevezzük ASAP-nak (Atypical Small Acinar Proliferation). Előfordulási gyakoriságuk válogatás nélküli prostata biopsiában 1,5-9%. Jellemző a mirigyek architecturalis rendellenessége, említésre méltó sejtatypia nélkül. Ilyenkor a leletben „malignitásra gyanús" megjegyzést alkalmazunk (34bétaE immunreaktivitás mellett, vagy anélkül). Későbbi időpontban második biopsiát érdemes végezni.

Prostata intraepithelialis neoplasia (PIN)

A mirigyek ductalis vagy acinaris részét érintő atypusos sejtproliferáció (intraductalis vagy intraacinalis dysplasia) a bazális membrán áttörése nélkül. Újabban két súlyossági fokozatot különböztetünk meg: low-grade PIN (grade I-II) és high-grade PIN (grade III).

PIN	Mirigy architectura	Sejtmag	Chromatin	Nucleolus
I	A mirigyek kanyargósak, többmagos hám, bazális sejtréteg ép	Változó nagyságú	Normális	Kevés
II	Mint PIN1, a mirigy megcsavarodás fokozott, a bazális sejtréteg néhol hiányzik	Változó nagyságú	Fokozott	Több, nagyobb
III	Mint PIN2, cribriform mirigystruktúra a bazális sejtréteg több ponton hiányzik	Megnagyobbodott	fokozott	Kifejezett

Számos immunhisztokémiai és genetikai sejtelváltozás arra utal, hogy a PIN a carcinoma kialakulásában egy meghatározó állapot, és nagyon sokszor invasiv carcinoma is megtalálható.

1.4.2. Carcinoma

A prostatarák kiindulási helye és a morphológiai megjelenés alapján két fő csoportba osztható:
1. A perifériás ductus és acinus kiindulású carcinomák
2. A nagy ductusokból kiinduló carcinoma

A daganatok döntő többsége az első csoporthoz tartozik és a legtöbb, a grading-et, a staging-et, a prognózist és a terápiát érintő tanulmány kizárólag ezekre vonatkozik. Meg kell azonban említeni, hogy ez a két fő tumortípus gyakran együtt fordulhat elő ugyanabban a prostatában.

1.4.2.1. A perifériás ductusok és acinusok adenocarcinomája

A legtöbb prostatarák a hátsó lebeny perifériás zónájából indul ki. A szövettani elváltozások széles skáláját mutatja, amelyeket a Gleason grading során ismertetünk. Radikális prostectomia klinikai anyagában 75-85%-ában multiplex tumorgócokat találtak. A tumor perineuralis terjedése relative gyakori.

1.4.2.2. A nagy ductusok carcinomája

Az elsődleges ductusokból kiinduló daganat, mely gyakran periurethralis lokalizációjú. Szövettanilag az alábbi alcsoportok különböztethetők meg:

a) Nagy (prostata) ductus carcinoma. Jellemző az atypusos sejtekkel bélelt nagy, tágult ductusok, papillaris gócok és világossejtes területek jelenléte. Az endometrioid típusú adenocarcinomák is nagy ductusokból erednek.

b) Elsődleges tranzicionális-sejtes (urothelialis) carcinoma. Nagyon ritka előfordulású tumor, a hasonló szerkezetű hólyagrákra emlékeztet.

c) Kevert adenocarcinoma, tranzicionális-sejtes carcinoma.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4.2.3. További prostatarák típusok

a, Neuroendocrin carcinoma
b) Kissejtes carcinoma
c) Mucinosus adenocarcinoma
d) Pecsétgyűrűsejtes carcinoma
e) Adenosquamosus carcinoma
f) Laphám carcinoma
g) Adenoid basal-sejtes carcinoma (adenoid cysticus carcinoma-szerű tumor)
h) Basaloid carcinoma
i) Lymphoepithelioma-szerű carcinoma
j) Tubulocysticus világossejtes adenocarcinoma
k) Sarcomatoid carcinoma

1.4.3. Immunhisztokémia és egyéb speciális technikák

A prostatahám két jellegzetes immunhisztokémiai markere a PAP és a PSA. Ezekkel a jó és rosszindulatú folyamatokat elkülöníteni nem lehet, de hasznosak a metastaticus carcinomák prostata eredetének meghatározásában, illetve a transitionalis-sejtes rákok és differenciálatlan adenocarcinomák elkülönítésében. A differenciálatlan mirigyrákokban a PAP és PSA fehérjék rendszerint kimutathatók.

A prostatacarcinoma alacsony molekulasúlyú cytokeratinokat expresszál, szemben az urothelialis carcinomával, ritkán reagál CK7-tel és CK20-szal. Az EMA gyakran pozitív. A 34bétaE12 ellenanyag a prostatamirigyek bazális sejtjeit festi meg, ezért alkalmazása diagnosztikus jelentőségű a benignus és carcinomás mirigyek elkülönítésében. A HER2/neu gén a prostataadenocarcinomák egyharmadában amplifikált, és ez korrelációt mutat az aneuploid sejtenkénti DNS tartalom megoszlással, a tumor grading-gel és staging-gel. A BRCA1 ÉS BRCA2 gén mutációja -ami a herediter emlő- és ovariumrákot okozza- valószínűleg nem okoz prostatarákot.

Malignus mesenchymalis tumorok

Ezen tumorok biológiai viselkedése megegyezik az egyéb lokalizációjú megfelelő lágyrész tumorok viselkedésével.

1.4.4.1. Embryonalis rhabdomyosarcoma.
1.4.3.2. Leiomyosarcoma.
1.4.4.3. Malignus fibrosus histiocytoma.
1.4.4.4. Fibrosarcoma.
1.4.3.5. Cystosarcoma phylloides.
1.4.4.6. Endodermalis sinus tumor.
1.4.3.7. Carcinosarcoma.
1.4.4.8. Non-Hodgkin lymphoma.

1.4.5. A perifériás ductusok és acinusok adenocarcinomájának pathológiai prognosztikája

1. Praeklinikai latens, csak szövettani vizsgálattal felismerhető carcinomák akár több évig is nyugvó állapotban maradhatnak. Ezt csak pathológusok észlelik, rendszerint boncoláskor készült szövettani anyagban. 50-60 év között 7%, 60-70 év között 12%, 70-80 év között 51%-ra becsülik előfordulását.
2. Mikroszkópos grading. Közvetlen pozitív korreláció mutatható ki a klinikai vagy pathológiai stádium és a mikroszkópos súlyossági fokozat között. A Gleason grading rendszer független prognosztikai változó és a betegség kimenetelének szignifikáns prediktora. Például a Grade 5 adenocarcinomák korán és gyakran metastatisalnak lymphogén úton. Gyakori az oestoplasticus csigolya metastasis (70%-ban), de osteolyticus áttétek is előfordulnak. A csont metastasist gyakoriságában a májáttét követi, tüdő, agy és más szövetek áttéte ritka.
3. Sebészi szél. Ha a műtéti preparátumban a tumor eléri a sebész szélt, nagy valószínűséggel várható további tumoros progressio.
4. Tumor tömeg. A műtéti preparátum legnagyobb átmérőjéből készült teljes szövettani metszetben morfometriai módszerekkel mért tumor-terület összefügg a Gleason grading rendszerrel (ezért nem független prognosztikai paraméter), a prostata tok vagy az ondóhólyag infiltrációjával és a nyirokcsomó áttétekkel.
5. PSA és PAP immunhisztokémia. Ha a daganatszöveten belül gyenge, vagy negatív reakciót adó területeket találunk, az adott tumor várhatóan agresszív biológiai viselkedésű lesz.
6. Neuroendocrin fenotípus. Várhatóan kedvezőtlen biológiai viselkedésre utal.
7. DNS ploidia. Nagyon erős korrelációt mutat a Gleason score rendszerrel, illetve a daganat kiújulásának és a metastaticus hajlammal.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.5. Várható biológiai viselkedés

A biológiai viselkedés függ a grading és a staging csoportosítástól.
T0 (A1) focalis esetben nincs nyirokcsomó áttét, de T0 (A2) diffúz esetben 38-40%-ban mutatható ki nyirokcsomó metasztásis (lásd TNM szerinti kezelés). T1-nél < 20%-ban, T2-nél 35-40%-ban, T4-nél 85-100%-ban mutatható ki nyirokcsomó áttét. T2-nél 10-15%-ban, T3-nál 40-60%-ban, T4-nél pedig 100%-ban becsülhető távoli áttét.

1.5.1. TNM rendszer (2002 - UICC)

T0	*Incidentalis tumor szövettani lelete*
T1	*Nem tapintható és/vagy képalkotó eljárással nem látható*
T1a	*A resecatum </= 5%-a tumoros*
T1b	*A resecatum > 5%-a tumoros*
T1c	*Tűbiopsiával igazolt tumor (pl: magasabb PSA miatt)*
T2	*Szervre lokalizált, klinikailag kimutatható tumor*
T2a	*Egy lebeny kevesebb, mint felét involválja a tumor*
T2b	*Egy lebeny több, mint felét involválja a tumor*
T2c	*Mindkét lebenyt érinti a tumor*
T3	*A tumor áttöri a prosztata capsulát*
T3a	*A tumor ráterjed a capsulára, de a vesicula seminalist nem involválja*
T3b	*Infiltrálja a tumor a vesicula seminalist*
T4	*A tumor fixált és beterjed a szomszédos szervekbe: hólyagnyak, külső sphincter, rectum, m. levator és/vagy a medencefalra*
Nx	*Regionalis nyirokcsomók nem ítélhetők meg*
N0	*Nincs regionalis nyirokcsomó-metastasis*
N1	*Regionalis nyirokcsomó metastasis kimutatható*
Mx	*Távoli áttét nem ítélhető meg*
M0	*Nincs távoli metastasis*
M1	*Távoli metastasis kimutatható*
M1a	*Nem regionalis nyirokcsomó*
M1b	*Csontmetastasis*
M1c	*Más helyen előforduló metastasis*

1.5.2. Gleason grading (1992)

Grade 1	Egyszerű egyforma kerek mirigyek szorosan egymás mellett, jól elhatárolt gócokat képeznek.
Grade 2	Egyszerű, kissé változatos kerek mirigyek lazábban egymás mellett, amelyeket kevés stroma választ el. Körülírt, de kevésbé jól elhatárolt gócokat képeznek
Grade 3a	Közepes nagyságú és változó alakú mirigyek rosszul kivehető infiltratív széllel.
Grade 3b	A 3a-hoz nagyon hasonló, azonban a mirigyek nagyon kicsik, és általában nem mutatnak köteges elrendeződést.
Grade 3c	Papillaris és cribriform mirigyhám proliferáció, kötegekbe, összefolyó gócokba rendezve. Nincs necrosis.
Grade 4a	Kis-, középnagy- vagy nagy mirigyek összefolyó kötegekbe, csoportokba rendezve. Szabálytalanul infiltráló növekedés.
Grade 4b	A 4a-hoz hasonlít, de sok nagy, világos sejtekből épül fel, amelyek „hypernephroma”-ra emlékeztetnek.
Grade 5a	Papillaris vagy cribriform hámstruktúra sokkal több összefolyó solid területtel, mint ami előfordul a G3c tumorokban. A szolíd gócokban rendszerint centrális necrosisok („comedo carcinoma”)
Grade 5b	Nyúlványos egyenetlen tumor massza, anaplasticus szerkezetű tumor. Az adenocarcinomás jelleg néhány visszamaradt mirigyrészlet vagy járat alapján ismerhető fel.

1.5.3. Gleason score

A Gleason pontrendszerben meghatározzuk a carcinomák azon területeit a szövettani metszetben, ahol a meghatározó (elsődleges) szövettani mintázat található, továbbá az ettől eltérő második leggyakoribb (másodlados) szövettani szerkezetet. Mind a két területhez hozzárendeljük a megfelelő súlyossági fokozatot (grade 1−5), ahol a grade 1 jelenti a legdifferenciáltabb, grade 5 a legkevésbé differenciált állapotot (lásd Gleason grading). Ugyanazon tumor két grading értékének összege adja az aktuális Gleason score értéket. Ha a tumor csak egyfajta szövettani mintázattal rendelkezik, a vonatkozó grading értéket megduplázzuk. Ezzel a rendszerrel 2-től (1+1) 10-ig (5+5) kapunk pontértékeket. A Gleason score használhatóságát a túlélési vizsgálatok igazolták. Ezzel a módszerrel jobb túlélési előrejelzést lehetett elérni, mint

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

amikor egyedül csak a tumorok legdifferenciáltabb vagy legdifferenciálatlanabb területeit vettük figyelembe a grading rendszerben. Ha a Gleason score 2-4 között változott, a tumor ritkán mutatott agresszív biológiai viselkedést. Gleason score 5-6 értéknél az agresszív viselkedés még mindig kevéssé valószínű. A Gleason 7 értékű carcinomák szignifikánsan kedvezőtlenebb túlélést mutattak, mint a kisebb pontértékűek, de ez még mindig nem volt annyira kedvezőtlen, mint a Gleason 8-10 pontértékű tumoroké.

1.5.4. Klinikai stádium

Stádium	*T*	*N*	*M*	*Grade*	*Whitmore-Jewitt*
I	*T1a*	*N0*	*M0*	*G1**	*A1*
II	*T1a*	*N0*	*M0*	*G2-4*	*A2*
	T1b	*N0*	*M0*	*bármely G*	*A2*
	T1c	*N0*	*M0*	*bármely G*	*B0*
	T2a	*N0*	*M0*	*bármely G*	*B1*
	T2b	*N0*	*M0*	*bármely G*	*B2*
	T2c	*N0*	*M0*	*bármely G*	*B2*
III	*T3a*	*N0*	*M0*	*bármely G*	*C1*
	T3b	*N0*	*M0*	*bármely G*	*C2*
IV	*T4*	*N0*	*M0*	*bármely G*	*D1*
	bármely T	*N1*	*M0*	*bármely G*	*D1*
	bármely T	*bármely N vagy N***	*M1*	*bármely G*	*D2*
	bármely T	*bármely N*	*M1*	*bármely G*	*D3****

*Histopathologiai grading: G1 = (gleason-score: 2-4);
N** : Ha a nyirokcsomó áttétek az aorta bifurcatio felett helyezkednek el
D3***: hormonrefrakter

1.5.5. Szervre lokalizált prostata carcinoma valószínűség százaléka (Partin-féle nomogramm szerint)

Klinikai stádium	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
PSA < 4,0 ng/ml							
Gleason score							
2-4	90	80	89	81	72	77	
5	82	66	81	68	57	62	40
6	78	61	78	64	52	57	35
7		43	63	47	34	38	19
8-10		31	52	36	24	27	
PSA 4,1-10,0 ng/ml							
2-4	84	70	83	71	61	66	43
5	72	53	71	55	43	49	27
6	67	47	67	51	38	43	23
7	49	29	49	33	22	25	11
8-10	35	18	37	23	14	15	6
PSA 10,1-20,0 ng/ml							
2-4	76	58	75	60	48	53	
5	61	40	60	43	32	36	18
6		33	55	38	26	31	14
7	33	17	35	22	13	15	6
8-10		9	23	14	7	8	3
PSA > 20,0 ng/ml							
2-4		38	58	41	60	29	
5		23	40	26	17	19	8
6		17	35	22	13	15	6
7			18	10	5	6	2
8-10		3	10	5	3	3	1

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai teendők

2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során

2.1.1. Anamnesis

Fontos tisztázni az obstructiós és irritatív tüneteket (vizeletsugár-gyengeség, szakaszos vizelés, csöpögés a vizelés végén, komplett, inkomplett retentio, pollakisuria, dysuria, nycturia), potencia zavar, deréktáji fájdalom.

2.1.2. Megtekintés

Anaemia, csontdeformitás, stb.

2.1.3. Fizikális vizsgálat és rectalis digitalis vizsgálat.

Kemény göb, vagy az egész prosztata kemény, olykor tömöttebb, medencéhez fixált. Prosztata nagysága, érzékenysége, szimmetria megítélése. Has áttapintása (máj, paraaortalis és cavalis nyirokcsomóáttétek megítélése).

2.1.4. Laboratóriumi vizsgálatok

2.1.4.1. Vérvizsgálat

Vérkép, vvs-süllyedés, vizelet, Se-kreatinin, ionok, CN, SGOT, SGPT, GGT, PSA és alkalikus foszfatáz, optionalisan Se-acid foszfatáz és PAP. Az utóbbi háromnak elsősorban a csont áttéteknél van jelentősége.

2.1.4.2. PSA (prosztata specifikus antigén)

Nem tumor, csak szerv specifikus. Néhány százalékban normális PSA kontcentráció mellett is lehet a betegnek kis volumenű prosztata adenocarcinomája. A nem adenocarcinoma szövettanú prosztata malignus daganatoknál a PSA mindig normális. A PSA enyhe emelkedését okozhatja a prostata akut vagy krónikus gyulladása, vagy a benginus prostata hyperplasia következtében kialakult prostatavolumen növekedése is. Kittektől függően a PSA normál értéke 3-5 ng/ml. A 3-5 ng/ml (C szintű ajánlás) normál érték és a 10 ng/ml közötti PSA értékű „szürke zónában" a prostata carcinoma valószínűsége több mint 25%. 10-20 ng/ml közötti PSA szint esetén erősen gyanús, hogy a betegnek rosszindulatú prosztata daganata van, 20-40 ng/ml közötti PSA értéknél nagy valószínűséggel prosztatarákkal állunk szemben. A 40 ng/ml feletti PSA szint szinte 100%-ban prosztata daganatot jelent. Tekintettel arra, hogy korral is párhuzamosan is nő a PSA koncentráció, az alábbiakban a 4 ng/ml-re vonatkozó, korspecifikus adatokat ismertetjük:

Korspecifikus PSA- normál érték

Életkor	PSA érték (ng/ml)
50-59	2,5
60-69	3,5
70-79	4,5
>80	> 6,5

2.1.4.2.1. A **PSA emelkedés** (velocity) akkor kóros, ha az évi növekedés több mint 0,17 ng/ml /év/gr.

2.1.4.2.2. PSA denzitás (PSAD)

Különböző irodalmi adatok alapján az értékek az alábbiak szerint alakulnak:
PSAD = PSA ng/ml **:** prostata volumen (gr vagy ml)
BPH < 0,15
Prosztata carcinoma valószínűsége > 0,15 felett nagyobb

2.1.4.2.3. Szabad és totál PSA aránya

Szabad PSA ng/ml
Totál PSA ng/ml

Különböző irodalmi adatok alapján az értékek az alábbiak szerint alakulnak:
Suspect BPH-ra > 25% ; Suspect prosztata carcinomára < 16%
A 2.1.2; 2.1.3; 2.1.4. bekezdésekben leírt vizsgálatok megkönnyítik a döntést, hogy kinél kell a prosztata biopsiát elvégezni. Újabban határértéknek a 16%-ot tartják.

2.1.5. Biopsia (lásd. 3.1.1.)

Cytológiai vizsgálat nem elfogadott.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.6. Képalkotó eljárások

A transrectalis UH vezérelt biopsziával kiegészítve jelenti a prostata vizsgálatát.
Az UH és az MR vizsgálat alkalmas módszer a T2-T3a,b elkülönítésére, prostata kapszula infiltrációjának megítélésére. A módszer még pontosabb, ha az MRI vizsgálat endorectalis fejjel készíthető. Előrehaladott tumorstádiumnál (T3, T4 és Gleason 8-10) mind a CT, mind az MR alkalmazható. A nyirokcsomó metasztázisok több, mint fele egy cm-nél kisebbek, így nehezen vizsgálhatók. Csontmetasztázis klinikai gyanújakor csontscintigraphia, ha eredménye nem egyértelmű, akkor röntgenfelvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről: MR/CT végzendő. Kismedencei MR és/vagy hasi, kismedencei CT: klinikai képtől, PSA szintjétől függően, recidíva, metastasis gyanújakor is informatív.

2.1.6.1. Csontizotóp vizsgálat:
A stádium meghatározáshoz, a csontmetastasis kimutatásához feltétlenül szükséges, különösen fontos a kuratív terápia (radicalis prostatectomia vagy sugárterápia) előtt. 20 ng/ml PSA szint alatt nem indokolt, ha a beteg panaszmentes és a Gleason score nem > 8 (B szintű ajánlás).
2.1.6.2. Abdominalis UH
(pyelectasia, retentio kimutatására**) és** szükség esetén UH és/vagy **CT** vizsgálatok a staginghez (máj-, nyirokcsomó metastasis).
2.1.6.3. Mellkas- és csont-röntgenfelvétel.
2.1.6.4. Transrectalis prosztata UH vizsgálat.

2.2. Diagnosztikai teendők primer onkoterápiát követően

2.2.1. Anamnesis, megtekintés, fizikális vizsgálat
1-3 havonként.

2.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok
(lásd 2.1.4.1.) PSA 3 havonként, serum tesztoszteron LH-RH analóg kezelésnél 4-5. héten és relapsus esetén.

2.2.3. Mellkas röntgenfelvétel
Évente.

2.2.4. Csont-izotópscan
Első stagingnél, alkalikus-foszfatáz, és/vagy PAP emelkedésekor és/vagy csontfájdalom tisztázására.

2.2.5. Transrectalis prosztata-UH
Prosztata tumor gyanúja esetén, vagy diagnosztizált prosztata tumor kismedencei progressziójakor. Csak akkor szükséges az N státusz diagnosztizálása, ha kuratív kezelést tervezünk (B szintű ajánlás).

2.2.6. A has és kismedence UH- és /vagy CT-vizsgálata
Első stgaging vizsgálatkor, majd localis progressio gyanúja esetén.

2.2.7. Uroflowmetria
diagnózis felállítása idején, majd obstrukciós tünetek progressiojakor.

2.3. Követés

Hasi, kismedencei UH: 6 havonta
Kismedencei MR és/vagy hasi, kismedencei CT: klinikai képtől, PSA szintjétől függően, recidíva, metasztasis gyanújakor készül.
Mellkas röntgen / CT) vizsgálat: évente javasolt.
Csontizotóp: Progresszió gyanúja esetén. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, ill. a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről CT/MR végzendő.
Recidíva kimutatásakor a stádium újabb meghatározása (restaging) az utolsó, tumorra pozitív kontroll vizsgálat alapján történik, ill. azt kell a klinikai kép szerint kiegészíteni.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

III. Gyógykezelés

3. A kezelés általános elvei

A kezelési eljárások megválasztását a staging, grading, beteg általános állapotának és társuló betegségek figyelembevételével végezzük.

3.1. Sebészi beavatkozás

3.1.1. Biopsiák

A diagnózis alapja a biopsia (B szintű ajánlás).

Tűbiopsia (Core)

Rectalisan végzendő gun biopsziával. A gyanús terület célzása ultrahanggal kell történjen. Ha a rectalis tapintás negatív, mindkét oldalról 3-3 ún. szextáns biopsziát kell végezni a prosztata különböző helyeiről (zónáiból) és lehet az ondóhólyagból is. A biopsziák számát a prosztata volumenhez kell viszonyítani, nagyobb prosztatából több biopszia kell (Vienna nomogram). Ismételendő, ha gyanú továbbra is fennáll (evidencia: 3). A vizsgálat lokális érzéstelenítésben (intrarectalis gél) végzendő (evidencia: 1a).

3.1.2. Kismedencei lymphadenectomia (LA)

Retropublikus radicalis prosztatectomia, műtét első lépése a kétoldali kismedencei lymphadenectomia. A v. a. iliaca és a n. obturatorius által behatárolt háromszögből távolítjuk el a zsír és nyirokszövetet, valamint a nyirokcsomókat. 10 feletti PSA esetén egyre többen javasolják a kiterjesztettebb LA-t az aorta vonaláig. Perinealis prostatectomia esetében laparoscopos lymphadenectomia javasolt. Újabban laparoscoppal végzett radicalis prostatectomia során a lymphadenectomiát egy ülésben végzik. 10 ng/ml PSA szint alatt a lymphadenectomia elhagyható, metasztázisnak valószínűsége kicsi. Áttétes nyirokcsomók esetén a radicalis műtét nem indokolt, bár sokan csinálnak műtétet localisan előrehaladott esetekben is. Utóbbi időben többen javasolják a kiterjesztett RLA-t is.

3.1.3. Radikális prostatectomia

A radicalis prostatectomia lényege, hogy a prostatát és az ondóhólyagokat eltávolítjuk. A prostata apexe alatt átvágott húgycsövet katéter felett a hólyaggal egyesítjük. A katétert a 7-14. napon távolítjuk el, a kontrasztanyagos töltés, röntgen átvilágítás mellett az esetleges extravasatio felismerése céljából. Egyoldali daganat esetén egyesek csak az ép, mások mindkét oldalon megkímélik a prostata lateralis oldalán futó neurovascularis köteget és így a potencia megőrizhető. Az intraoperatív szövődmények: a vérzés, és rectum sérülés. Korai postoperatív szövődmény az említett extravasatio, sebgyógyulási zavar, inkontinencia és lymphocele. Késői szövődmény lehet az impotencia. Nem idegkímélő műtétnél ez 100%, de idegkímélő műtét után sem mindig sikerül a potenciát megtartani. Ez függ a beteg korától, társbetegségektől, a preoperatív szexuális aktivitástól, illetve attól, hogy egy vagy két oldalon történt idegkímélő műtét. Incontinentia a katéter eltávolítása után előfordulhat, de a javulás a műtétet követő 8-10 hetekben várható, és csak néhány százalékban marad fenn különböző mértékű incontinentia. Húgycső-anasztomózis szűkület aránya egy év után 1-6%. Az eltávolított prostata kiterjedésétől (T), a gleason score-tól, a vesicula seminalisok invasiójától, a resectios felszín daganatos infiltrátiójától függően különböző arányban, de a daganat recidíválhat. Műtéti idikáció: T1b-T2, Nx-M0, ha a várható élettartam több, mint 10 év (evidencia 1b). Opcionális műtéti indikáció: T1 hosszú életkilátással (evidencia 3). Nerve-sparing radicalis prostatectomia csak preoperatív potens, low risk betegnél indikált (evidencia 3).

Neoadjuváns terápia T1-T2 stádiumban nem indokolt (evidencia 1a).

3.1.4. Castratio, orchidectomia

A castratio mindkét here és mellékhere eltávolítása, vagy orchidectomia mindkét here parenchymájának eltávolítása a mellékherék és a herék tokjainak megtartásával. Az LH-RH analógokkal egyenértékű. Hátránya, hogy irreversibilis és a pszichikai hatása negatív. Előnye, hogy hatása folyamatos és olcsó.

3.1.5. Palliatív transurethralis resectio (TUR).

Obstructio esetén indokolt. A prosztatarák kórismézése idején fennálló obstructió a kezelés hatására javulhat.

3.1.6. Percutan nephrostoma

Prosztatarák okozta ureter obstructio esetén javasolt.

3.1.7. HIFU (high intensive focused ultrasound) alkalmas lokalisan kiterjedt, alacsony grade-ű, kis volumenű prosztatarák kezelésére. Kevés mellékhatással jár, egynapos sebészeti kezelés keretén belül elvégezhető. Cryoterápia még nem terjedt el széles körben.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2. A primer tumor és régiók sugárkezelése

3.2.1. Általános szempontok

Prosztatarákban a sugárkezelés lehet primer, posztoperatív és palliatív kezelés.
A korai prosztatarák kezelésében a sugárterápiával elérhető lokális kontroll és túlélés a sebészi beavatkozásával megegyező (level 2c evidencia) . Ebben a kérdésben level I, IIa-b-s evidencia nem áll rendelkezésre randomizált, prospektív vizsgálatok hiányában, de a fentieket számos, nagy beteganyagon végzett kezelés retrospektív elemzése egybehangzóan igazolja. A prosztatarák sugárkezelését lehet brachyterápiával és külső besugárzással, illetve ezek együttesével végezni. A beteg a kezelési módozatokról történt részletes felvilágosítás, a mellékhatások típusának és arányának ismeretében dönthet a kezelésről.

A lokálisan előrehaladott, radicalis műtétre nem alkalmas prosztatarákos betegek optimális kezelése sugárkezelés és hormonterápia együtt adásával történik (level 1b evidencia).
TURP után a sugárkezeléssel 4-6 hetet várni kell, hogy csökkentsük az urethra- strictura és a vizelet-incontinentia kialakulásának veszélyét.
Az indikáció felállításához, sugárterápiás célterületek kijelöléséhez kockázati csoportokat állítunk fel a recidíva kialakulásának rizikója szerint a prognosztikai tényezők alapján. Ehhez ismerni kell a kezelés előtti PSA-t, a Gleason score-t (egyéb szövettani paraméterek is fontosak, úgymint a pozitív biopsziás minták%-os aránya, a perineuralis invázió jelenléte), és a klinikai és vagy patológiai TNM statust.

3.2.2. Céltérfogatok

A mező határokat a CT alapján bejelölt célterület szabja meg, mely a fenti területeket 1-2 cm-es biztonsági zónával tartalmazza.

Általában:
3.2.2.1. Prosztata + vesicula seminalis + elsődleges nyirokrégió (kismedencei mező)

felső határ:	az L5-S1 határa
elülső határ:	a symphysis elülső éle előtt vagy a symphysis felénél,
alsó határ:	foramen ischiadicumok alja alatt 1 cm-rel,
oldalsó határ:	1-1,5 cm-rel a csontos medencefalon túl,
hátsó határ:	a S1-3 segmentnek megfelelően a sacrum szélességének felénél, ettől caudalisan körülbelül a rectum átmetszet felénél
átlagos mezőnagyság:	kb. 15-17 cm x 18-20 cm az izocenterben.

3.2.2.2. Prosztata + vesicula seminalisok
Az adott intézet betegrögzítési technikájától, beállítási pontosságától függően 1-2 cm-es biztonsági zónával a prosztata és vesiculák. Ha a vesiculák klinikailag nem érintettek, akkor elég a vesicula bázisokat befoglalni (a vesiculak caudalis 1,5 cm-es szakasza) körül (level 3a evidencia).

3.2.2.3. Prosztata
Az adott intézet betegrögzítési technikájától, beállítási pontosságától függően 1-2 cm-es biztonsági zónával a prosztata körül.

3.2.3. Dozírozás

3.2.3.1. Kuratív, egyedüli külső sugárkezelés dózisa (TURP után, illetve hormonkezeléssel kombináltan is ezek az értékek érvényesek) célterület és kockázati csoport szerint:

Kismedence:	44-50 Gy/1,8-2 Gy/ 5x/hét
Prosztata + vesicula seminalisok:	60-66 Gy/1,8-2/1,8-2Gy/5x/hét
Prosztata:	70-78 Gy/1,8-2Gy/5x hét

Közepes és nagy kockázatú lokalizált tumoroknál a 78 Gy a 70 Gy-vel összehasonlítva javítja a biokámiai relapszusmentességet.(level 1b evidencia). Kis kióockázatú tumornál a dózisnövelés 70 Gy feletti dózisokig vitatott.

3.2.3.2. Egyedüli LDR brachyterápiás kezelés dózisa korai prosztata carcinomában:
Célterület: Prosztata

I-125 izotóppal:	140-145 Gy
Pd-103 izotóppal	115-120 Gy

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.3.3. Kis esetleg közepes kockázatú,. Lokalizált egyedüli HDR prosztata brachyterápia klinikai vizsgála keretében alkalmazható. Az alkalmazott frakcionálás 4x9,5 Gy- 6x6 Gy közötti. A korai eredmények alapján toxicitása és eredményessége az egyedüli seed kezelésével összemérhető (level 3b evidencia).

3.2.3.4. Primer kombinált sugárkezelés (percutan és brachyterápia) a dózisnövelés hatékony formája a közepes vagy nagy kockázatú, lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prosztatarák sugárkezelésének (level 2a evidencia).
45-60 Gy külső besugárzást követően intézeti protokolltól függően 3x6Gy - 1x10Gy HDR brachyterápiás, illetve 80-100 Gy LDR (Pd-103, ill. I-125,) izotópmagos (seed) dóziskiegészítés történik.

Táblázat: a primer besugárzás céltérfogatai és a céltérfogatokra adott dózis a relapszus kockázata szerinti csoportoknak megfelelően:

Kis kockázat	PSA ≤ 10, és Gleason score ≤ 6 / WHO Gr. I, és T státusz ≤ T2a	Prosztatára 70 Gy
Közepes kockázat	PSA > 10-20, és Gleason score ≤ 7 / WHO Gr. II, és T státusz ≤ 2b, Vagy PSA≤10, és Gleason score: 7, / WHO Gr.II, vagy T státusz = T2b	Prosztata + vesiculák 60-66Gy, dóziskiegészítés* a prosztatára 74-78 Gy-ig
Nagy kockázat	PSA > 20, vagy Gleason score 8, 9, 10 / WHO Gr. III, vagy T státusz ≥ T3a	+/- kismedencére 44-50Gy, prostata + vesicula seminalisra 60-66 Gy dóziskiegészítés a prostatára 74-78 Gy

Fontos: a megadott dózisok 3D besugárzástervezés alapján végzett konformális besugárzásra vonatkoznak. 70 Gy feletti dózisnál a rectum teljes védelme javasolt.
*Dóziskiegészítés történhet brachyterápiával is a 3.2.3.3. pontban ismertetett dózisokkal.

3.2.4. A posztoperatív besugárzás radiacalis prostatectomia után

(egyéb prosztata tumor miatt végzett műtéteket nem tekintünk kuratív célú műtéteknek)
Az adjuváns sugárkezelés az alábbi indikációs körben szignifikánsan javítja a biokémiai klinikai relapszusmentességet, lokális kontrollt, progresszió mentes túlélést. A távoli áttétmentes túlélést, illetve az összes túlélést az eddigi randomizált vizsgálatok szerint (kb. 10 éves a leghosszabb medián követés a vizsgálatokban) nem növeli szignifikánsan az egyedüli műtéthez képest (level 1b evidencia).

3.2.4.1. Indikációja

pozitív sebészi szél (R1-2)
a vesicula seminalis(ok) infiltratioja. (pT3b)
extracapsularis tumorterjedés (pT3)
nyirokcsomó pozitivitás (pN+):
- ilyen esetben a hormonterápia az elsődleges adjuváns kezelés, amit egyéb a lokális relapsusra nézve nagy kockázatú szövettani jelek alapján lokoregionális sugárkezelés egészíthet ki.

3.2.4.2. A posztoperativ sugárkezelés dózisai:
Kismedencei mező: 40-45 Gy/1,8-2Gy/5x/hét
Prosztataágy: 60-66 Gy/1,8-2Gy/5x/hét
R1 reszekció esetén 60 Gy feletti dózisok szükségesek. (level 2b evidencia)

3.2.5. A kuratív indikációval végzett besugárzás technikai részletei

Konformális mezők

Legalább négy mező használata szükséges.
A CT és a kezelések lehetőség szerint telt hólyaggal történnek. Így részben csökkenthető a hólyag sugárterhelése, részben, mivel a telt hólyag a vékonybeleket a kismedencéből kitolja, csökkenthető a vékonybelek sugárterhelése. A kezelésekhez az adott intézetben vizsgált és ismert pontosságú betegrögzítő használata ajánlott.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.6. Palliatív sugárkezelés:

A kismedence palliatív sugárkezelése N+ vagy M+ esetén obstrukciós tünetek, perinealis terjedés okozta fájdalom, ureter elzáródás, hólyag nyálkahártya infiltrációja miatti hematuria miatt jöhet szóba. A dózis egyénre szabott, 10x3 Gy és 50 Gy/2Gy között változik a beteg állapotától, a panaszok jellegétől, valamint a várható élettartamtól függően. Paraaortalis és ossealis metastasisok jó palliatív effektussal sugárkezelhetők. Kevert vagy lyticus csont metastasisokban (újabb vizsgálatok szerint osteoblasticusokban is) az együtt adott bifoszfonátok tovább javítják a fájdalomcsillapító effektust (level 3a evidencia). A beteg életminőségét meghatározó paraméterek alapján rövid életkilátásnál az egyszeri vagy néhány frakcióban a csontra adott palliatív sugárkezelés (1x8Gy) ugyanolyan hatékony, mint a frakcionált besugárzás (10x3Gy, 20x2Gy). Előbbi esetben a reirradiato aránya nagyobb (kb 1,5x-ös), mint az egyszeri kezelésnél (level 1a evidencia).
Disseminalt csont metastasisok estén szisztémás izotópkezelés jön szóba. Fájdalomcsillapító hatékonysága a külső besugárzásával megegyezik, indikációja a metastasisok számától, a korábbi kezelésektől, a beteg általános állapotától függ.

3.3. Hormonterápia

Fiziológiailag a prosztata sejtek androgén dependensek, melyek stimulálják növekedésüket, funkciójukat és proliferációjukat. A here termeli a tesztoszteront, az androgének 90-95%-át, de a mellékvese szintetizálja az androgének (androstenedione, dihydroepiandrosteron, dihydroepiandrosteron szulfát) 5-10%-át.
A tesztoszteron szekréció a hypotalamus, hypophysis - testis (gonád) tengely szabályozása alatt áll. A hypotalamus LH-RH hormonon keresztül serkenti a hypophysis elülső lebenyének LH és FSH termelését. Az LH hormon szabályozza a Leydig sejtek tesztoszteron szekrécióját. A prosztata epithel sejten belül a testosteront 5-α reduktázt 5-α dihidrotestosteronná (DHT) alakítja, melynek androgén-szerű stimuláló hatása 10-szer erősebb, mint a tesztoszteroné. A cirkuláló tesztoszteron és androgének együtt negatív feedback-en keresztül szabályozzák a hypothalamus LH-RH szekrécióját. Ha a prosztata epithel sejtekben az androgén hatást csökkentjük, apoptosis (programozott sejthalál) alakul ki. Bármilyen terápiát, amelyik az androgén hatás csökkenését eredményezi, androgén deprivationak (ADT) hívjuk.
Az ADT T3, N0, M0; T1-4, N1-3, M0 vagy T1-4, N1-3, M1 stádiumban indokolt. Csak adenocarcinoma szövettannál (kivéve mucint termelő altípus) bizonyult eredményesnek. Végezhető T1-T2 stádiumban is, ha a betegnél más betegség miatt a radicalis prostatectomia nem végezhető el és a prosztata irradiációt nem vállalja.
Hormonterápia célja: a tesztoszteron castratios szintre történő csökkentése és/vagy a dihidrotesztoszteron receptorhoz való kötődésének megakadályozása.

3.3.1. Első vonalbeli hormonkezelések

3.3.1.1. Tesztoszteront csökkentő terápiák

3.3.1.1.1. Bilateralis orchidectomia / castratio

A tesztoszteront termelő herék eltávolítása az ADT-nek a legolcsóbb „gold standard" technikája. A végleges állapot kialakulása miatt, a negatív pszichés hatás folytán sok beteg visszautasítja. A gyógyszeres castratioval egyenlő hatása van. (1)

3.3.1.1.2. Ösztrogénkezelés

Down regulálják az LH-RH szekréciót, a Leydig sejt funkciót közvetlenül csökkentik és in vitro a prosztata epithel sejtre cytostaticus hatásuk van (2). A hormonterápia klasszikus formája, bár összehasonlító meta-analízisek alapján hatása az azonos volt a bilateralis orchidectomiáéval (8) (evidencia 1a). A még alacsony dózisban is jelentkező cardiovascularis mellékhatások, thromboembólia és májártalom, gravis gynecomastia (3, 5-7) miatt az utóbbi 20 évben elsővonalbeli kezelésként nem végezzük.
Újabban ismét érdeklődés mutatkozik az ösztrogének iránt, melynek három fő oka van:

- Ösztrogének csökkentik a tesztoszteron szintet, nem vezetnek csontvesztéshez, nincs kognitív funkciócsökkenés (evidencia 3) (4)
- Új ösztrogén vegyületek (DES, és növényi ösztrogének) magas PSA válaszértéket (86%) indukáltak fázis II. vizsgálatban hormonrefrakter betegeken
- Ösztrogén receptor-ß-nak (ERß) szerepe lehet a prostatatumor genezisben (2)

3.3.1.2. LH-RH szintre ható szerek

3.3.1.2.1. LH-RH analógok.

Az első injekció után 2-3 napon belül ~ 1 hétig a fokozott LH, FSH szint termelésen keresztül megemelik a tesztoszteront (14) és „flare up" jelenséget okozhatnak (korábbi tünetek - fájdalom, obstructio - rosszabbodnak), majd a hypophisis elülső lebeny sejtjein kialakult LH-RH receptor down regulatio miatt az FSH, LH szekréció szupresszióját következtében rendszerint 2-4 héten belül (9-10) a tesztoszteron a castratios szintre esik. Irodalmi adatok szerint (21) azonban az LH-RH kezelésben részesült betegek < 10%-ánál a tesztoszteron nem esik castratios szintre. Meta-analízisek szerint előrehaladott

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

prostata carcinomás betegeken végzett ADT monoterápiák összehasonlítva bilateralis orchidectomiával, DES-sel (dietil stilb…) (8) és LH-RH agonistával azonos hatást mutat (8) (evidencia 1a).
Indirekt összehasonlítás alapján is egyenlőnek tűnik a három módszer (8) (evidencia 3). Jelenleg az LH-RH agonisták standard elsővonalbeli kezelésként használhatók. Alkalmazásával elkerüljük az orchidectomiával összefüggő negatív fizikai és pszichológiai hatásokat és az ösztrogénekkel kapcsolatos cardiotoxicitást, a vascularis mellékhatásokat és a hepatotoxicitást. Az LH-RH agonista kezelés minimum első 4 hetében a flare up elkerülésére antiandrogén adása szükséges. Farmakokinetikai adatok alapján a depot injekció adásának napján ajánlott az antiandrogént elkezdeni.

Triptorelin	**- Decapeptyl Depot**	3,75 mg im.	4 hetente
	- Dipherelin SR	3,75 mg im.	4 hetente
	- Dipherelin SR	11,25 mg im.	3 havonta
Leuprorelin	**- Lucrin Depo 3,75 mg**	3,75 mg im.	4 hetente;
	- Lucrin Depot 11,25 mg	11,25 mg im.	3 havonta
Goselerin	**- Zoladex Depot**	3,6 mg implantátum sc.	4 hetente
	- Zoladex LA Depot	10,8 mg implantátum sc.	3 havonta
Buserelin			
	- Suprefact Depot	6,6 mg implantátum sc.	2 havonta
	- Suprefact Depot	9,9 mg implantátum sc.	3 havonta

3.3.1.2.2. LH-RH antagonista
Szemben az agonistákkal, az LH-RH antagonisták azonnal és kompetitíve kötődnek a hypophisis elülső lebeny sejtjeinek LH-RH receptoraihoz. Gátló hatásukra „flare up" nélkül azonnal lecsökken az FSH, LH és tesztoszteron szintje. Nincs depot kiszerelése és hazánkban jelenleg még nem regisztrált és nem finanszírozott. Fő mellékhatása hisztamin medialt mellékhatások. Jelenleg metastaticus vagy reccurens prosztata rákban két fázis III. randomizált vizsgálatot közöltek (11-12). A túlélés és a krónikus mellékhatások még nem értékelhetőek. Az USA-ban az FDA azoknak a tünetekkel rendelkező metastaticus prosztata carcinomában szenvedő betegeknek engedélyezte klinikai használatra, akiknél más ADT terápia nem használható (13).

3.3.1.3. Antiandrogének.
A prosztata epithelsejtjeiben, így az adenocarcinoma sejtekben is a DHT helyett az antiandrogén kompetitive kötődik a nucleolusban lévő androgén recepotorhoz (AR), ezáltal a DHT + androgén receptor komplex nem kötődik a DNS-hez, amely fokozott apoptozishoz és a prostata carcinoma növekedés gátlásához vezet (15).

3.3.1.3.1. Steroid típusú antiandrogének:
Erős gestagen hatású szteránvázas vegyület, perifériásan blokkolja az AR-t, negatív feedback-en keresztül gátolja a GNRH, FSH, LH képződést és a mellékvese aktivitást is csökkenti. Nagy dózisban a megestrol acetát citotoxikus. A fő mellékhatásai: libido csökkenés, erektilis diszfunkció, gynecomastia, cardiovascularis toxicitás (4-40%) és hepatotoxicitás.

Cyproteronacetát (CPA) (Androcur) 100-200 mg/nap
Hatását csak egy randomizált vizsgálat hasonlítja össze a standard hormonterápiával (pl. mecial castratio - goserelin). A túlélés szignifikánsan kisebb volt, mint a goserelin karon. Két másik tanulmányban (16) CPA monoterápiát végeztek, de túlélést nem közölnek. Bár a CPA felezési ideje hosszú (30-40 óra), rendszerint naponta 2-3 alkalommal 100 mg-ot használnak (17). Csak egy randomizált összehasonlító vizsgálat (CPA vs. Flutamid) történt (EORTC 30892. protokoll) 310 metastaticus prostata carcinomás betegen és a 8 éves követési idő alatt a teljes túlélésben nem mutattak ki különbséget a két kar között (18) (evidencia 1b).

3.3.1.3.2. Nem steroid típusú - tiszta antiandrogének:
A tesztoszteron elválasztást nem csökkentik. A libidot és a performance statust nem csökkenti, a csontdenzitás megtartja (19). Az elérhető antiandrogének mellékhatásai különbözőek.

- **Flutamid (Flucinom, Flutam, Flutamid Abbott,Fugerel tabl.)** 3x250 mg/nap (8 óránként)

Több, mint 20 éve használt első nem szteroid típusú antiandrogén, pro-drug és az aktív metabolit felezési ideje 5-6 óra. A terápiás szérum-szint fenntartásához naponta 3-szor kell bevenni és az ajánlott napi dózis 750 mg (17). Erektilis diszfunkcióban nem szenvedő, előrehaladott prostata carcinomás betegeken történt fázis II. vizsgálatban a szexuális funkció 80%-ban megmaradt (20-23). Ezt a jó értéket az EORTC 30892. számú trial-e nem tudta megerősíteni, mert 7 év kezelés után a szexuális aktivitás csak a betegek 20%-ában maradt meg. Előrehaladt prostata carcinomás betegeken csak két fázis III. randomizált monoterápiás Flutamid és standard terápia (orchidectomia 24; TAB 25) összehasonlító vizsgálat történt; a mindkét vizsgálatban a két kar között a túlélésben nem volt szignifikáns különbség. Mellékhatások: gynecomastia, diarrhoe, hepatotoxicitás.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- **Nilutamid (Anandron)**

Kezdő adag: 300 mg/nap 4 hétig, fenntartó adag 150 mg/nap.
Egy nagy randomizált, kontrollált (457 N1 stádiumú beteg) összehasonlító vizsgálatban (orhiectomia + 300 mg/nap nilutamid vs. orhidectomia + placebo) a kombinált kar szignifikáns előnyt mutatott a túlélésben és a CSC-ben (26). Jelenleg a nilutamitod hormonrefrakter prostata carcinomában másodvonalú hormonterápiaként vizsgálják. Mellékhatás: sötét-fény adaptációs zavar, alkohol intolerancia, hányinger, hepatotoxicitás, interstitialis pneumonitis. A nilutamidot monoterápiaként nem regisztrálták.

- **Bicalutamid (Casodex)**

Primer monoterápiaként 150 mg/nap dózisban két nagy prospektív, randomizált trial-ben, összesen 1435 betegen, sebészi és medical castratioval összehasonlítva vizsgálták. N0 stádiumú betegeknél a túlélésben nem volt különbség (27-28), az N1 stádiumú betegekben a túlélés (OS) 6 héttel javult (29), továbbá a post hoch analízis csak a 400 ng/ml-nél nagyobb PSA szintnél mutatott jelentős túlélési eredményt. Két kisebb randomizált vizsgálatban hasonlították össze a nagydózisú bicalutamidot a TAB-dal. Az első trial-ben (251 beteg; N1 stádiumú praedominancia) a túlélésben nem volt szignifikáns különbség. A második trial-ben (220 beteg; M0-M1 stádium) a jól- vagy közepesen differenciált tumorok túlélésében nem volt különbség (30) (evidencia 1b).
Bicalutamid 50 mg/nap dózist a TAB-ban regisztrálták. Az 50 mg/nap dózisú monoterápiás bicalutamiddal végzett vizsgálat analízisében a castratio eredményéhez hasonlítva a túlélés a bicalutamid karon kisebb volt (különbség 97 nap) (31).

„Early prostate programban placeboval összehasonlítva, kuratív primer kezelés után (prostatectomia, radioterápia után) lokalizált vagy lokálisan előrehaladott prostata carcinomában három különböző klinikai vizsgálatot végeztek, napi 150 mg-os, magas bicalutamid dózissal.
A program három év után történő első értékelésekor az adjuváns bicalutamid a standard kezeléshez és placebohoz viszonyítva 42%-kal csökkentette az objektív progressziót (32). 5,5 éves követési median után a bicalutamid pozitív hatását csak a localisan előrehaladott (M0 stádium) betegeknél észlelték, de a bicalutamidot kapó betegek túlélése a placebohoz képest csökkent. 7,4 év median követés után azonban az eredmények a progressio mentes túlélésben (PFS) nem mutattak előnyt. A localisan előrehaladott betegségnél a bicalutamid szignifikánsan javította a PFS-t a standard kezeléshez viszonyítva. A sugárterápát kapó betegcsoportban a bicalutamid szignifikánsan javította a túlélést (p =0,03), de a prostatectomiás csoportban nem volt különbség a túlélésben. Összegezve: A nagydózisú bicalutamid a castratio alternatívája localisan előrehaladott (M0 stádium) betegeknél, de szervre localisalt prostata carcinomás betegeknél kerülni kell ezt az alkalmazást.
Nincs ösztrogén típusú mellékhatás.

3.3.1.3.3. A prosztata carcinoma epithel sejtjében az antiandrogének ugyanazon androgén receptorhoz kötődnek, ezért ezen hatás szempontjából azonos értékűek, de a szteroid típusú antiandrogének még feed-back hatással is bírnak, viszont mellékhatás szempontjából lényegesen különböznek. Közülük a beteg számára legmegfelelőbbet válasszuk ki.
A tiszta antiandrogén monoterápiával a potencia kb. 80%-ban megtartható, de hatásossága a gold standard orchiectomiához viszonyítva szignifikánsan gyengébb.

3.3.1.4. Komplett androgén blokád (CAB) (szinonímák: totál androgén blokád - TAB; maximális androgén blokád - MAB)

Castratio vagy kémiai castratio (LH-RH analóg) szérum tesztoszteron szintet 90-95%-ra csökkenti, de a mellékveséből származó keringő androgéneket az izom-, zsír- és idegszövet tesztoszteronná tudja alakítani, amiből a prosztata epithel sejtek DHT-t tudnak csinálni. Sebészi vagy kémiai castratiohóz adott antiandrogén a prosztatasejtekben az androgénreceptoron blokkolja ezt a hatást is. A nyirokcsomó vagy távoli áttétes D1-2-es stádiumban kis kiterjedésű, kevés tünetet okozó esetekben statisztikailag igazoltan jobb eredményt ad, mint egyedül a castratio vagy az LH-RH analóg terápia. A CAB nem-szteroid antiandrogén monoterápiával való összehasonlításban a CAB javára az 5 éves követés meta-analízise csak ~ 5% túlélési előnyt igazolt (33-37) (evidencia 1a). CAB esetén a gastrointestinalis, szemészeti és haematológiai mellékhatások rosszabbak voltak. Az LH-RH analóg + nem-szteroid antiandrogén kombinált terápia kisfokú túlélési előnye mellett a költségei lényegesen magasabbak, mint az orchiectomia + antiandrogén.

3.3.1.5. Adjuváns és neoadjuvans CAB terápia

Korai prosztata carcinoma (a klinikai stadium T1-2, olykor T3a) esetén a **CAB-ot neoadjuvans** terápiaként csak a kuratív radioterápia előtt 3-4 hónapig alkalmazzuk. Ilyen esetekben a kuratív radioterápia alatt és után után Gleason score > 7 esetén egy évig, 8, 9, 10 Gleason score-nál 3 évig alkalmazzuk a CAB-ot, mivel a progressio mentes túlélés szignifikánsan jobb volt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3.1.6. Minimális androgén blokád (perifériás androgén blokád)
Finasterid és nem-szteroid antiandrogének kombinációja. A finasterid 5-α reduktáz gátlásán keresztül csökkenti a DHT-t, míg az antiandrogén kompetitve gátolja a DHT androgén receptorhoz kötődését. A perifériás szérum tesztoszteron szint a fiziológiás értékek között marad, az életminőség jó és a szexuális funkció a betegek 55-86%-ban megmarad (evidencia 3) (41-46). Jelenleg még experimentális terápiának tekintendő.

3.3.1.7. Intermittáló hormon kezelés - még alacsony szintű evidenciával rendelkező alternatív módszer
Főleg fiatal betegek választják, bizonyos ideig a potencia visszatér. A terápia lényege, hogy miután a szérum PSA normalizálódott, az LH-RH + antiandrogén típusú total antiandrogén blokádot felfüggesztik, a PSA-t havonta ellenőrzik, újabb PSA emelkedés esetén az elhagyott kezelést folytatják a PSA újbóli normalizálódásáig. A terápiát mindaddig folytatják, míg a tumoros folyamat hormonrezisztensé válik. Még nem bizonyított, hogy az intermittáló hormonkezelés azonos értékű a folyamatos hormonkezeléssel (evidencia 3). A beteg teljes felvilágosítása szükséges, amit írásban is meg kell erősíteni, melyben nyilatkozik, hogy a kezeléssel járó előnyt és kockázatot elfogadja. Jelenleg futó, számos összehasonlító randomizált vizsgálat végleges értékeléséhez még pár év kell. A túlélési és életminőségi értékek figyelembe vételével dönthető csak el, hogy hol a helye a számos terápiás beavatkozás között. Mai adatok szerint még experimentális terápiának tekintendő.

3.3.1.8. Azonnali vagy késleltetett ADT
Előrehaladott prosztata carcinománál a diagnózis felállításakor az azonnal adott ADT összehasonlítva a késleltetett (tünetek megjelenésekor adott) ADT-vel, szignifikánsan csökkentette a betegség progresszióját és a komplikációs rátát (evidencia 1b). (38-40).

3.3.2. Másodvonalbeli hormonmanipuláció

- **A keringő androgének csökkentése:**

- *Castratio:* HA LH-RH kezelés vagy LH-RH-val végzett totál androgén blokád során a serum PSA emelkedik, vagy nem kellően csökken, amennyiben a serum testosteron szint csökkenés nem éri el a castratios szintet, a sebészi castratióval tehetjük teljessé a kezelést. A felsorolt esetekben a serum tesztoszteron ellenőrzése után jelenthető ki, hogy a prostatarák hormon resistens
- *Adrenalis androgén supressio:* -Corticosteroid adása ACTH csökkenést eredményez, ez pedig a serum adrenalis androgének (androstendion, dehydroepiandrosteronsulfat) és sexhormon kötő globulin serum szintjének csökkenését eredményezi. Ennek elérésére napi 20 mg prednisolon adása elegendő.
- *Ketoconazol* gátolja testosteron testicularis és az adrenalis androgén szintézisét. Napi 3x200-400 mg, 20-30% remisszíót mutat, jelentős toxicitást (főleg máj) regisztráltak.

- **Antiandrogén blokád**

Csak castratios vagy LH-RH kezelésben részesülő betegeknél, a klinikai tünetek rosszabbodása és/vagy PSA relapsus esetén antiandrogének adásával az eddigi kezelést totál androgén blokáddá alakíthatjuk, mellyel újabb eredményeket érhetünk el.

- **Tiszta antiandrogén elvonása (hormon withdrawal).**

Total androgén blokád esetén tiszta androgén alkalmazásakor PSA relapsus vagy klinikai progresszio esetén az LH-RH folytatása mellett elhagyjuk a tiszta antiandrogént. Ezután a betegek jelentős százalékánál (30-40) hosszabb- rövidebb ideig szérum PSA csökkenést, a klinikai tünetek javulását figyelhetjük meg.

- **Antiandrogén csere**

Amennyiben az előző pont alkalmazása után nem észlelünk PSA csökkenést, vagy a korábbi PSA csökkenés után ismét PSA progresszió alakul ki, az antiandrogén csere megkísérlése ajánlott, (pl. Flutamid után bicalutamid).

A fentieken kívül ösztrogének, progeszteronok, kalcitrol, somatostatinanalógokkal is próbálkoztak. Másodvonalbeli hormon manipulációk csak korlátozott palliatív hatással bírnak.

3.4. Kemoterápia

Hormonrefrakter állapot kritériumai és biológiai jellemzői:
Hormonrefracter vagy androgen-independens prostata carcinoma (HRPC), D3

- A prosztata carcinomában meghaltak majdnem mindegyikénél HRPC alakul ki.
- HRPC-ban AR (androgen receptor) mutációját és myc oncogen amplificatioját mutatták ki.

HRPC vagy androgen independens prostata carcinoma kritériuma

- Az elsővonalbeli hormonterápia alatt emelkedik a PSA és/vagy a kezelés előtt kimutatott áttétek növekednek vagy új laesiok jelennek meg.
- Az antiandrogén monoterápiát kivéve a serum testosteron a castratios szinten van (< 3,0 nmol/l).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.4.1. A hormonrezisztens prosztatarák kemoterápiája

A hormon rezisztens prosztatarák eredményes kezelése néhány éve lehetséges, melyet több fázis III vizsgálat eredménye támaszt alá. (1b evidencia) A TAX 327 vizsgálatban 1006 beteget randomizáltak mitoxantrone illetve heti alacsony, és 3 hetente adott szokásos dózisú decetaxel kezelésre. (1) Az összes beteg napi 2x5 mg prednisolont is kapott. A docetaxelt tartalmazó karok szignifikánsan 2-2,5 hónappal meghosszabbították a túlélést. A docetaxel kezelésen lévő betegek 45-48%-a ért el > 50% PSA érték csökkenést, míg csupán 32% a mitoxantron karon. Szignifikáns fájdalomcsillapító hatást a betegek 31-35%-nál észleltek a docetaxel karokon, míg a mitoxantron karon 22%-nál értek el kedvező eredményt. A nem kívánt események aránya hasonló volt a különböző karok között. A SWOG-99-16 vizsgálat a docetaxel-estramustin kezelés előnyét igazolta a mitoxantronnal szemben, azonban az estramustinhoz köthető kedvezőtlen mellékhatás profil mellett a monoterápiaként alkalmazott docetaxelhez képest terápiás előny nélkül magas thromboemboliás és cardiovascularis kockázat. (2) A túlélési előny, a fájdalomcsillapító hatás, és az életminőség javulása miatt a docetaxel monoterápia a hormon-rezisztens, áttétes, progressziót mutató betegek elsővonalbeli kezelése. (1b evidencia) Nagy betegcsoport bevonásával igazolták, hogy a csontfájdalmak palliatív kezelésére alkalmas a mitoxantron-prednizolon kombináció, amely másodvonalban alkalmazható. (3) (1b evidencia) Amennyiben a docetaxel kezelés nagy rizikóval járna individuális döntés alapján elsővonalban is adható. A Satraplatin orálisan alkalmazható platina komplex, amely számottevő aktivitást mutatott a betegek másodvonalbeli kezelésében több fázis III klinikai vizsgálatban, így a hatóságok által történő elfogadása 2007-ben várható. (4) (1b evidencia) A klinikai gyakorlatban szükség lehet további palliatív kezelésre is. Az estramustint az elmúlt évtizedekben monoterápiaként gyakran alkalmazták, azonban objektív terápiás előnyt nem mutatott, így a korszerű kezelési lehetőségek mellett alkalmazási lehetősége korlátozott. Legutóbb vinblastinnal kombinációban adagolva jelentős mellékhatások mellett a PSA szint alakulásában kis mértékű előnyt tapasztaltak a túlélés meghosszabodása nélkül. (5, 6) (2a evidencia) Számos klinikai vizsgálat igazolta a cyclophosphamid intravénás alkalmazását, újabban orálisan alkalmazva értek el jó eredményeket. (7) (2a evidencia) A doxorubicin és annak pegilált formája monoterápiában, vagy radioizotóppal kombinálva hatásos fájdalomcsillapítást eredményezhet (evidencia 2a) (8). Az 5-Fu, Methotrexat, Cisplatin vagy Carboplatin monoterápiaként való alkalmazásával is lehet átmeneti palliatív hatást (fájdalomcsökkenést, életminőség javulást) elérni, de ezek alkalmazásával sem lehet túlélés meghosszabbodást elérni.

Az előrehaladott, csontáttétekkel rendelkező betegeknél a kemoterápiával együtt alkalmazott biszfoszfonátok megelőzhetik a csonttörések, a gerincvelő kompresszió előfordulását. Zoledronáttal kezelt betegek körében a csonttörések előfordulása szignifikánsan csökkent, és szignifikánsan javította az életminőséget. (9) (evidencia 1b) A Zoledronátot 3-4 hetente, 4 mg dózisban, 15 perces NaCl infúzióban alkalmazzuk.

Kedvező adatok gyűltek a csontáttétek okozta fájdalmak enyhítésében a béta sugárzó strontium-89 és samarium-153 alkalmazásával, azonban a csontvelőt deprimáló hatásuk számottevő, korlátozhatja a betegek kemoterápiás kezelését. (10)

A hormonrezisztens prosztatarák első vonalbeli kezelése:

Docetaxel (Taxotere) 75 mg/m^2 1 órás infusióban 3 hetente,
napi 2 x 5 mg Prednisolone p.o., 1-21. nap
30 mg/m^2 30 perces infusióban

A kezelés előtt 12., és 3 órával 8-8 mg dexamethason p.o., premedicatio szükséges.

Docetaxel (Taxotere) 30 mg/m^2 30 perces infusióban az 1., 8., 15., 22., 29.,
napján a 6 hetes ciklus során
napi 2 x 5 mg Prednisolone p.o., 1-42. nap

A kezelés előtt 1 órával 8 mg dexamethason p.o., premedicatio szükséges.

Első vonalú kemoterápiaként a Docetaxel (Taxotere) + Prednisolone terápiát az FDA 2004.05.19-én, az EEA 2004.10.20-án regisztrálta. Jelenleg a docetaxel egyetlen kemoterápia, mely a túlélést szignifikánsan növeli. 2006. januártól Magyarországon az OEP elsővonalú kezelésként támogatja.

A hormonrezisztens prosztatarák palliatív kezelése:

Mitoxantrone (Novantron, Oncotrone) 12 mg/m^2 infusióban 3 hetente
napi 2 x 5 mg prednisolon p.o. , 1-21. nap

Satraplatin 85 mg/m^2 5 napig 5 hetente
napi 2 x 5 mg prednisolon p.o. , 1-35. nap

Estracyt: 10 mg/kg p.os. folyamatosan, napi 3 részre elosztva, vagy
150-300 mg iv. 20 napig, majd 2x2 caps.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Vinblastin + Estracyt: 4 mg/m^2 Vinblastin hetente 6 hétig, majd 2 hét szünet és 10 mg/kg p. os. Estracyt folyamatosan napi 3 részre osztva

Etoposide (Vepesid, Lastet) + Estracyt: 100 mg/nap p.os. Etoposide, 21 napig + 3x2 caps. Estracyt 21 napig, melyet 7 nap szünet követ.

Havonta vérkép, májfunkció, GOT, GPT, GGT, LDH ellenőrzés mellett (36% szubjektív javulás). Heamatológiai toxicitása csekély, de hepatotoxicitással, thromboemboliás, cardiovascularis mellékhatással számolni kell. Akinek az anamnézisében thrombosis, thromboembólia, vagy cardiovascularis esemény szerepel, adása kontraindikált. Csökkenti a fájdalmat és javítja az életminőséget, de nem növeli az élettartamot, potenciálisan súlyos mellékhatásait a SWOG vizsgálatban ismertük meg. A mellékhatások miatt a betegek relatív nagy száma hagyta abba a kezelést.

Cyclophosphamid (Cytoxan): 100 mg p. os./nap 1-20 nap majd 10 nap szünet, ***vagy*** napi 2 x 5 mg prednisolon p.os., 1-30. nap
600 mg-1 g/m^2 infúzióban 3 hetente

Doxorubicin 20 mg/m^2 hetente infúzióban, ***vagy*** 60 mg/m^2 infúzióban 3 hetente

5-Fluorouracil: 500 mg/m^2 infúzióban hetente

Methotrexat: 40 mg/m^2 infúzióban hetente

Cisplatin: 40-60 mg/m^2 hidrálással és mannit adásával

Carboplatin: AUC 6 dózisban

Pegilált doxorubicin (Caelyx): 50 mg/m^2 4 hetente infusióban

Rossz performance statusú betegeknél az alábbi kombináció megkísérelhető:

Cyclophosphamid	100 mg p. os./nap	1-20 nap
	Ismételve 10 nap szünet után	
Prednisolon	20 mg p. os. 1-20 nap	
	Ismételve10 nap szünet után	

Főleg subjectiv javulás érhető el, élettartamot nem növeli.
A remissziós idő mediánja (főleg SD, ritkán PR) 6 hónap.

3.5. Primer kezelés TNM szerint

Stadium T-1A,T-1B,T-1C,N0,M0(A1-2)

1. T-1A alacsony grading-Gleason < 6 szoros követés (Wait and See)
Th-nélkül a 10 éves túlélés több mint 87%
2. <u>T-1B-1C magas grading, Gleason=/>7</u>
<u>kuratív terápia :</u>
a) radikális prostatectomia
b) radioterápia(dózis 70 Gy)
-percutan besugárzás
-brachyterápia

Stadium T2, N0,M0(B1-2)

<u>Kúratív terápia:</u>
a) radikális prostatectomia
b) radioterápia (dózis>70 Gy)
c)neoadjuvans TAB + radikális prostatectomia vagy radioterápia

StadiumT3,N0,M0(C1-2)

a) Neoadjuvans hormonterápia + radioterápia + adjuvans hormonterápia 2 évig (dózis >70 Gy)
<u>b) Neoadjuvans hormonterápia +radikális prostatectomia + adjuvans hormonterápia</u>
c) hormonterápia

Stadium IV bármelyN, bármelyM(D1-2)

a)Első vonalbeli hormonterápia
<u>b) Második vonalbeli hormonmanipuláció</u>
c) Cytostatikus kezelés
d) más palliatívterápia:

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.6. A relapsus kezelése

Primer tumor

Műtét utáni lokális relapsus esetén sugárterápia +/- hormonterápia jön szóba. A sugárterápiát korán, 1,5-2,5 ng/ml közötti PSA érték esetén optimális elkezdeni. Az 5 éves biokémiai tünetmentesség ilyen esetekben 60%. Radioterápia utáni lokális relapsus operabilis lehet, de a műtéti szövődményráta a primer műtéthez képest jelentősen nagyobb. Külső besugárzásutáni lokális relapsus esetén a brachyterápia 50%-ban végleges gyógyulást jelent. Hormonrezisztencia kialakulása után nagy progressio esetén elsővonalú kezelésként Taxotere + Prednisolon terápia javasolt. Terápia utáni relapsus vagy resistencia esetén, laborleletektől függően további cytostaticus terápia, kiegészítésként palliatív irradiatio is megkísérelhető.

Áttétek

Hormonrezisztencia kialakulása és másodvonalú hormonmanipulációk után, a szérum-tesztoszteron castratios szinten tartása mellett, elsővonalú kezelésként Taxotere + Prednisolon ajánlott. Az említett terápia melletti resistencia vagy progressio esetén más kemoterápiás és/vagy radioterápiás kezelés (pl. radioterápia, Stroncium, Samarium izotópos kezelés) is adható.

3.7. Más palliatív terápia

- Az áttétes prosztata carcinomák csont metastasisai dominálóan osteoblasticus típusúak. Az előrehaladott prosztata rákok bisphosphonát kezelésével csak a Zoledron savnak (Zometa) van bizonyítottan szignifikánsan SRE-t (sceletal related events) csökkentő hatása. Kis számú lyticus esetekben más bisphosphonát is adható.
- Hormon- és kemoterápiára, bisphosphonát adására nem szűnő erős csontfájdalmak, vagy fractura veszély esetén palliatív irradiatio vagy izotóp (stroncium, szamárium, stb.) is alkalmazható.
- Hormon resistens diffúz generalizált csont fájdalmaknál izotóp terápia (Metastron) válhat szükségessé.
- Nagyfokú anaemia esetén transzfúzió adása indokolt.
- Fájdalom esetén más helyen ismertetett fájdalomcsillapítók adása szükséges.

3.8. Korai diagnózis

Sok daganathoz hasonlóan a prosztata daganatok is csak előrehaladott (C-D) stádiumban okoznak klinikai tünetet, gyógyítható (A-B) stádiumban a folyamat csak szűréssel, korai diagnózissal fedezhető fel. Az in situ carcinomáktól a klinikailag kimutatható stádiumig 6-8 év telik el, ezért volna idő, lehetőség az 50-70 év közötti korosztály 1-2 évente történő rendszeres átvizsgálására, így szükség esetén mód nyílna a teljes gyógyulás reményében az időbeni beavatkozásra. Magyarországon a férfiak daganatos halálozásában a prosztata daganat a 4. helyen van. Az utóbbi években ~ évi 1400 beteg hal meg. Ezen változtatni jelenleg csak az alábbiakban ajánlott szűrő jellegű korai diagnózissal és ennek megfelelő terápiával volna lehetőség:

Prosztata szűrés, korai diagnózis

PSA	Rectalis-digitális vizsgálat (RDV)	Diagnosztika tevékenység
</= korspecifikus PSA érték	Negatív	1-2 évente PSA és RDV.
1. A PSA érték > 10 ng/ml	Negatív	TrUH*: pozitív, a tumorra gyanús részből célzott biopsia; a nem gyanús részből sextant biopsia
2. > A korspecifikus PSA érték, de < 10 ng/ml	negatív	TrUH: tu-ra negatív, prostatitis, calculus stb. Antibioticus therápia vagy más aspecifikus th.
- PSAD, **stb. tumorra nem utalt	negatív	- PSA csökken - observatio - PSA tovább nő - sextant biopsia
- PSAD, stb. tu.-ra utalt	negatív	TrUH*: pozitív, a tumorra gyanús részből célzott biopsia; a nem gyanús részből sextant biopsia
- PSAD, stb. tumorra utal		TrUH: negatív: sextant biopsia
Bármilyen érték	pozitív	TrUH*: biopsia palpálható és/vagy UH-val látható tu.-ra gyanús részből célzott biopsia, a nem gyanús részből biopsia: 8-12 minta is szükséges lehet

*TrUH: transrectalis prosztata ultrahang
**stb: PSAvelocity,szabad, total PSA

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Lásd.: „2.2. Diagnosztikai teendők primer onkoterápiát követően” és „2.3. Követés”.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Kemoterápia:

1. Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., Ronald de Wit, M.D., William R. Berry, M.D., Jozsef Horti, M.D., Anna Pluzanska, M.D., Kim N. Chi, M.D., Stephane Oudard, M.D., Christine Théodore, M.D., Nicholas D. James, M.D., Ph.D., Ingela Turesson, M.D., Ph.D., Mark A. Rosenthal, M.D., Ph.D., Mario A. Eisenberger, M.D., for the TAX 327 Investigators. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. New Engl J Med. 2004;351(15):1513-1520.
3. IF Tannock, D Osoba, MR Stockler, DS Ernst, AJ Neville, MJ Moore, GR Armitage, JJ Wilson, PM Venner, CM Coppin KC Murphy. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points J Clin Oncol. 1996;14 1756-1764,
4. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, Van Erps P, Theodore C, Koriakine O, Oliver T, Lebwohl D, Debois M, Zurlo A, Collette L; Genitourinary Tract Group of the EORTC. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Oncology 2005; 68(1) 2-9.
5. Gary Hudes, Lawrence Einhorn, Eric Ross, Andrew Balsham, Patrick Loehrer, Harry Ramsey, John Sprandio, Michael Entmacher, William Dugan, Rafat Ansari, Frank Monaco, Mark Hanna, Bruce Roth J. Vinblastine Versus Vinblastine Plus Oral Estramustine Phosphate for Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network Phase III Trial J Clin Oncol 1999; 17 3160-3166
6. W Albrecht, H Van Poppel, S Horenblas, G Mickisch, A Horwich, V Serretta, G Casetta, J M Maréchal, W G Jones, S Kalman, R Sylvester. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy *vs* estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer Br J Cancer. 2004. 12;90(1) 100-5
7. Hellerstedt B, Pienta KJ, Redman BG, Esper P, Dunn R, Fardig J, Olson K, Shmidt DC.Phase II trial of oral cyclophosphamide, prednisone, and diethylstilbestrol for androgen-independent prostate carcinoma. Cancer 2003. 98(8) 1603-10.
8. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone-refracter prostate cancer Cancer 2004 101(5) 948-56.
9. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94(19):1458-1468.
10. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, Crook J, Gulenchyn KY, Hong KE, Wesolowski C, Yardlye J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25(5):805-813.
11. Bill Blum, Joel Picus: Prostate Cancer. The Washington Manual of Oncology. Edt.: Ramaswamy Govindan. Department of Medicine Division of Oncology Washington University School of Medicine St. Lous, Missouri. Chapter 21/Urinary Tract Cancer 383-393.
12. Scott B. Saxman, Craig R. Nichols: Urologic and Male Genital Malingnancies. Hangbook of Cancer Chemotherapy. Sixth Edition. Roland T. Skeel. Lippincott Williams & Wilkins. 327-343.

Hormonterápia:

1. Melton LJ 3rd, Alothman KI, et al: Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. Mayo Clinic Proc 2001; 76(12): 1199-1203.
2. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2002; 1(2): 81-89.
3. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administraiotn Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. Cancer 1973; 32(5): 1126-1130.
4. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation int he treatment of prostate cancer. J Urol 2003; 170(5): 1703-1708.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol 1999; 161(1): 169-172.
6. Farrugia D, Ansell W, et al: Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int 2000; 85(9): 1069-1073.
7. Rosenbaum E, Wygoda M, et al: Diethylstilbestrol ina n active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. Proc ASCO 2000. J Clin Oncol 2000; 349: 1372A.
8. Seidenfeld J, Samson DJ, et al: Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 1000; 132(7): 566-577.
9. Schally Av. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact ont he control of tumourigenesis. Peptides 1999; 20(10): 1247-1262.
10. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001; 10(4): 709-720.
11. McLeod DG, Zinner N, et al: A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. Urology 2001; 58(5): 756-761.
12. Trachtenberg J, Gittleman M, et al: A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. J Urol 2002; 167(4): 1670-1674.
13. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003.
14. Agarwal DK, Costello AJ, et al: Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and beingn prostatic hypertrophy. BJU Int 2000; 85(6): 690-695.
15. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy int he tratment of prostate cancer. BJU Int 2003; 91(5): 455-461.
16. Thorpe SC, Azmatullah S, et al: A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. Eur Urol 1996; 29(1): 47-54.
17. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. Clin Pharmacokinet 1998; 34(5): 405-417.
18. Schroder FH, Whelan P, et al: Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30982. Eur Urol 2004; 45(4): 457-464.
19. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology 2002; 60(3 Suppl 1): 64-71.
20. Narayana AS, Loening SA, Culp Da. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. Br J Urol 1981; 53(2): 152-153.
21. Sogani Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. Cancer 1984; 54(4): 744-750.
22. Lungren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. Br J Urol 1987; 59(2): 156-158.
23. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. Semin Oncol 1991; 18 (5 Suppl 6): 13-18.
24. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report o fan Italian multicentre, randomized study. SIU 23rd Congress 1994: 354A.
25. Boccon-Gibod L, Fournier G, et al: Flutamide versus orhiectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol 1997; 32(4): 391-395.
26. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Deruxne FMJ. Long-term efficacy and safety if nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. J Uorl 1997; 158(1): 160-163.
27. Iversen P, Tyrrell CJ, et al: Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non-metastatic prostate cancer: results from two multicentre randomized tirals at a median follow-up 4 years. Urology 1998; 51(3): 389-396.
28. Iversen P, Tyrrell CJ, et al: Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. J Urol 2000; 164(5): 1579-1582.
29. Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al: A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998; 33(5): 447-456.
30. Boccardo F, Barichello M, et al: Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. Eur Urol 2002; 42(5): 481-490.
31. Tyrrell CJ, Denis L, et al: Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. Eur Urol 1998: 33(1): 39-53.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

32. Wirth MP, See Wa, et al: Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. J Urol 2004; 172(5 Pt 1): 1865-1870.
33. Seidenfeld J, Samson DJ, et al: Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of adnrogen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment. NO. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Deparment of Health and Human Services, May 1999.
34. Prostate Cancer Tiralists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 2000; 355(9214): 1491-1498.
35. Schmitt B, Bennett CL et al: Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: D001526.
36. Schmitt B, Wilt TJ et al: Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology 2001; 57(4): 727-732.
37. Samson DJ, Seidenfeld J, et al: Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002; 95(2): 361-376.
38. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997; 79(2): 235-246.
39. Messing EM, Manola J, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999; 341(24): 1781-1788.
40. Nair B, Wilt T, et al: Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD003506.
41. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. J Urol 1995; 154(5): 1645-1946.
42. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. Br J Urol 1996; 78(6): 907-910.
43. Ornstein DK, Rao GS, et al: Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. Urology 19996; 48(6): 901-905.
44. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, et al: Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. Urology 1997; 49(6): 913-920.
45. Kirby R, Robertson C, et al: Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group Prostate 1999; 40(2): 105-114.
46. Oh WK, Manola J, et al: Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. Urology 2003; 32(1): 99-104.

Sugárterápia:

1. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 48: 546-51, 2005.
2. Nilsson S, Norlen BJ, et al.: A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol. 43: 316-81, 2004.
3. Bolla M, Colette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet. 360(9327):103-6, 2002.
4. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int. 97(2):247-54, 2006.
5. Practice guidelines in oncology - v. 1.2007. Prostate cancer. www.nccn.org
6. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol. 18(23):3904-11, 2000.
7. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 366(9485):572-8, 2005.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.pathologyoutlines.com
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

A terápiás evidencia és a terápiás ajánlás fokának megadásához („levels of evidence" és grades of recommendation") a http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp oldalon megtalálható: Oxford -Centre of Evidence Based Medicine ajánlását használtuk:

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	„Outcomes" Research; Ecological studies	„Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or „first principles"

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies ***or*** extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies ***or*** extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence ***or*** troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a szájgarat daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Fül-orr-gégészeti, Nukleáris Medicina, Radiológiai Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

Az ellátás valamennyi formájának speciális szempontja a beteg szellemi állapota, illetőleg az akut események (légzési elégtelenség, vérzés) kezelésében jártas sebészeti háttér biztosítása.

1.4. Az szájgarat rosszindulatú garatdaganatainak jellemzői

Az irányev a primer szájgartdaganatokra vonatkozik, melyek leggyakoribb szövettani formája a különböző mértékben differenciált laphámrák. A mesopharynxban elhelyezkedő Waldeyer gyűrű területéről ún. nasopharyngealis típusú, differenciálatlan laphámrákok és lymphomák is kiindulnak (ld. alább: 1. sz. Tábla). A lymphomák kezelésére ez az irányelv nem vonatkozik.

A szájgaratdaganatok többsége előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Az előrehaladott daganatok multidisciplinális kezelésében többféle módszert és sorrendet is lehet alkalmazni. Az irányelv segít eligazodni a szájgaratdaganatok előrehaladottságát, a beteg általános állapotát és személyiségét, valamint a tervezett kezeléssel járó mellékhatásokat figyelembe véve a különböző terápiás lehetőségek között.

1.4.1. A többi fej-nyak nyálkahártyákról kiinduló laphámrákhoz hasonlóan a betegek >90%-a évtizedek óta rendszeres dohányos és alkoholfogyasztó.

1.4.2. Családi halmozódás előfordul, de nem bizonyított, hogy ez genetikai eredetű-e, vagy csak a hasonló életvitel következménye

1.4.3. Incidencia Magyarországon 2005-ben: férfi: 941, nő: 206 (Nemzeti Rákregiszter)
Mortalitás Magyarországon 2005-ben: férfi: 395, nő. 58 (Demográfiai Évkönyv)

1.4.4. Az élet 5-6. évtizedében alakul ki, ~ 80%-ban férfiakban

1.4.5. A leggyakoribb panaszok a daganat elhelyezkedésétől függően: bizonytalan nyelési- és torokfájdalom, mely gyakran a fülbe sugárzik, gombóc-érzés, véres köpet, tapintható, fájdalmatlan nyaki csomó megjelenése.

1.4.6. A daganat a kiindulási helye a nyelvgyök, tonsilla-régió, lágy szájpad, hátsó garatfal nyálkahártyája. A szájgarat daganatok a többi fej-nyak laphámrákhoz hasonlóan leggyakrabban a regionlális nyaki nyirokcsomókba adnak áttétet. Távoli áttét leggyakrabban a tüdőben jelentkezik.

1.4.7. A többi fej-nyak daganathoz hasonlóan az évtizedek óta tartó alkoholos, dohányos életvitel miatt kísérő betegségek jelenlétére is számítani kell: Leggyakrabban krónikus tüdőbetegség (sokszor tbc az anamnézisben), gyomorfekély, érelmeszesedés, krónikus alkoholos májbetegség, oesophagus varicositás, véralvadási zavarok észlelhetők. Mivel valamennyi befolyásolhatja a kezelést és annak késői következményeit, a terápiás döntés előtt a kísérő betegségek feltárása és elemzése szükséges. (**Evidenciaszint: III.)**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai eljárások

2.1. Anamnézis

Családi anamnézis, daganatos betegségek
Korábbi betegségek
A daganat tal kapcsolatos panaszok
Alkohol, nikotin, egyéb izgatószerek használata
Munkahelyi, környezeti hatások

2.2. Fizikális vizsgálat

megtekintés (nyaki asszimmetria),
tapintás (nyaki nyirokcsomók)
rutin fül-orr-gégészeti vizsgálat
a fogak állapotának felmérése, fogászati szanáció

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:

rutin vérkép, vércsoport, részletes coagulogram és klinikai kémia, nem laphám eredetű daganat esetén szükség szerint tumormarkervizsgálatok

2.4. Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

CT/MRI vizsgálatot a tükörvizsgálatok kiegészítéseként szükséges elvégezni, mert pontsabb információt nyújtanak a tumor környezethez való viszonyáról. Egyidejűleg a nyaki nyirokcsomókról is felvilágosítást adnak.

A garat daganatainál kiemelendő az MR jelentősége, mert bár a CT egyszerűbben alkalmazható, könnyen standardizálható képalkotás, de az MR pontosabb. Tumor terjedés meghatározására az MR általános pontossága 90-96%. UH/CT/MR-rel a nyirokcsomók állapotáról is felvilágosítást kapunk és UH-vezérelten szövetmintát is nyerhetünk belőlük. Amennyiben az aspirációs cytológia malignitást igazolt, a továbbiakban CT/MR szükséges a pontos stádium meghatározáshoz a nyaki- és szükség esetén a mellkasi viszonyok felmérésére is. Előrehaladott stádiumú daganatnál a PET/CT a staging vizsgálatok része, a távoli metasztázisokat keressük vele. PET/CT javasolt Gr 2-3 szövettani grade és N 2-3 nyaki nyirokcsomóstátus esetén a távoli áttétek kimutatására. (**Evidenciaszint: III)**.

A PET/CT hasznos lehet a terápiás válasz kiértékelésére, recidíva vizsgálatára, restagingre is.

Nyelési röntgenvizsgálat a száj- és algarat tumorait ábrázolja, egyben szűrő jellegű, tekintettel arra, hogy a felső emésztő- és légutak laphámrákja gyakran multiplex.

A fogak állapotának felmérésekor szükség esetén panoráma rtg felvétel.

2.5. Fül-orr-gégészeti vizsgálat,

Direkt tükrözés endoszkóppal, beszéd, nyelés státusrögzítése

2.6. Aspiratiós citológia

2.7. Szövettani vizsgálat

Műtét előtti szövettani vizsgálat. Az onkoterápia előtt a tumor szövettani igazolása minden esetben kötelező.

- Műtét alatti szövettani vizsgálat. Leggyakrabban a resectiós vonalban metszlapot vagy/és a nyaki nyirokcsomókat vizsgáljuk a tumoros infiltráció kizárására vagy igazolására.
- Műtét utáni szövettani vizsgálat. A műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozása. A szövettani diagnózis felállítása a WHO-osztályozás alapján történik (ld. 1. sz. tábla).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1. sz. tábla:

A SZÁJÜREG, GARAT, GÉGE és TRACHEA ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK SZÖVETTANI TÍPUSAI (WHO 2005.)

Malignus epithelialis tumorok
- Laphámrák
  - Verrucosus carcinoma
  - Basaloid laphámrák
  - Papillaris laphámrák
  - Orsósejtes laphámrák
  - Acantholyticus laphámrák
  - Adenosquamosus carcinoma
- Lymphoepithelialis carcinoma
- Giant cell carcinoma
- Malignus nyálmirigy tipusú tumorok

Neuroendocrin tumorok
- Tipusos carcinoid (jól differenciált, Grade I neuroendocrin cc)
- Atipusos carcinoid (mérsékelten differenciált, Grade II neuroendocrin cc)
- Kissejtes carcinoma, neuroendokrin típus (rosszul differenciált, Grade III neuroendocrin cc)
- Kombinált kissejtes carcinoma, neuroendokrin tipus

Lágyrész tumorok
Haematolymphoid tumorok
Porc-és csonttumorok
Mucosalis melanoma malignum
Áttéti tumorok

A régióban leggyakrabban előforduló malignus daganat a laphámrák.
A daganatokat a differenciáltságuk alapján hagyományosan három csoportba sorolják: jól differenciált (Grade I), közepesen differenciált (Grade II), és rosszul differenciált (Grade III). Az osztályozás alapját a mag polymorphia, osztódási aktivitás, keratinizáció képezi. A daganatok többsége közepesen differenciált, s a szöveti grade csak korlátozott prognosztikai értékkel bír az inváziós mintához viszonyítva. A daganat terjedése az invazív fronton vagy expanzív vagy infiltratív illetve keveredve is előfordul. Az expanzív (coheziv) növekedést mutató daganatok jobb prognózisúak, mint az infiltratív (nem cohezív) jellegűek.

További hisztopatológiai prediktiv faktorok:
- rezekciós szélek (5 mm: szabad, 1-5 mm között: közeli, kisebb, mint 1mm: érintett)
- proliferációs aktivitás
- lymphovasculáris és perineurális terjedés
- nyirokcsomó metasztázisok extracapsuláris terjedése

SENTINEL NYIROKCSOMÓ VIZSGÁLATA

Műtét közben sentinel nyirokcsomó vizsgálata:
Kezdetben a fagyasztásos szövettani vizsgálatot helyezték előtérbe.
Jelenleg az imprint cytológiai vizsgálat az ajánlott módszer a nyirokcsomók vizsgálatára.
Sentinel nyirokcsomó szövettani feldolgozása:
2,5 mm vastag szeletek a hosszanti tengely mentén sorozatmetszet 150 um-es intervallumokban 1HE, 1IH
negatív CK reakció, negatív nyirokcsomó
pozitív CK reakció, HE metszetben megkeresni az atípusos, tumorsejtnek megfelelő sejteket.
ha a HE metszetben is azonosítani lehet, akkor fogadható el.
Pozitív nyirokcsomó esetén (bármilyen típusú metasztázis) kötelező a nyaki blokkdisszekció.
A sentinel nyirokcsomó vizsgálata jelenleg experimentális eljárás, prospektiv klinikai vizsgálatok részét képezi.

NYIROKCSOMÓ STÁTUSZ MEGÍTÉLÉSE:
- metasztázis jelenléte
- metasztatikus nyirokcsomós régió megadása
- adott regióban vizsgált nyirokcsomókból mennyi a metasztatikus

tokinfiltráció, tokáttörés jelenléte

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.8. EKG, szívultrahang

2.9. Kiegészítő (staging) vizsgálatok

Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok:

Mellkas: szummációs kétirányú röntgenfelvétel, amennyiben eldöntendő vagy kiegészítendő információ szükséges a mellkasi folyamatról, mellkasi CT vizsgálat szükséges.

Hasi szervek, máj: UH, CT és/vagy MR

Csont: csont metasztázis klinikai gyanújakor csont szcintigráfia, annak pozitivitása esetén a csontscannel korreláló röntgen felvétel szükséges. Kérdéses esetben vagy kiegészítendő céllal, illetve a korábbi vizsgálatok negativitásakor a fájdalmas helyről.

3. sz. tábla:

TNM klinikai klasszifikáció

A TNM-klasszifikáció csak a carcinomákra érvényes. Szövettani diagnózis kötelező.

Szájgarat

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.
T3	A tumor nagyobb, mint 4 cm - ráterjedhet az orr- vagy algarat nyálkahártyájára, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).
T4	A tumor ráterjed a nyak lágyszöveteire és a paravertebrális fasciára/izmokra.

Orrgarat

T1	A tumor
T2A	A tumor az orrgaratra és/vagy az orrüregre terjed - parapharyngealis mélybeterjedés nélkül.
T2B	A tumor az orrgarat és/vagy az orrüreg felöl a parapharyngealis térbe terjed.
T3	A tumor a csontra vagy az orrmelléküregekre terjed.
T4	A tumor a koponyaűrbe terjed, beszűrve az agyidegeket, a halántéki, szemüreg vagy az algarat területeit

Algarat

T1	2 cm vagy annál kisebb maximális átmérőjű tumor.
T2	A tumor (legnagyobb átmérője) nagyobb, mint 2 cm, de nem nagyobb, mint 4 cm.
T3	A tumor nagyobb, mint 4 cm vagy ráterjed a gége területére, de nem terjed mélyebben a szomszédos szövetekre (izmokra, csontra).
T4	A tumor beterjed a gége területére, a pajzs-porc-hártyára, a nyak lágyszöveteire vagy a csigolya-testekre.

N/pN	**regionális nyirokcsomók**
NX	Regionális nyirokcsomó nem igazolható.
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
N1	Áttét szoliter ipsilateralis nyirokcsomóban, 3 cm-es vagy annál kisebb maximális átmérővel.
N2	Szoliter, 3 cm-nél nagyobb, de 6 cm-nél nem nagyobb ipsilateralis nyirokcsomóáttét: vagy többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, melyek közül egyik sem nagyobb, mint 6 cm: vagy kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2a	Szoliter, ipsilateralis nyirokcsomóáttét, átmérője több, mint 3 cm és kevesebb, mint 6 cm.
N2b	Többszörös ipsilateralis nyirokcsomóáttét, egyiküknek sincs 6 cm-t meghaladó átmérője.
N2c	Kétoldali, vagy ellenoldali nyirokcsomók, melyek közül egyikük átmérője sem haladja meg a 6 cm-t.
N3	Nyirokcsomóáttét 6 cm-t meghaladó átmérővel.

Megjegyzés. A középvonalban elhelyezkedő nyirokcsomók ipsilateralisnak tekintendők.

M - Távoli áttétek

MX	Távoli áttét nem igazolható.
M0	Távoli áttét nincs.
M1	Távoli áttét(ek).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

pTNM patológiai klasszifikáció
ApT, pN, pM kategóriák megfelelnek a TNM kategóriáknak.

pN0 A szelektív nyaki blokk-dissectio útján nyert szövetmintából lehetőség szerint 6 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni.
A radikális vagy módosított nyaki blokk-dissectio anyagából legalább 10 nyirokcsomó szövettani vizsgálatát kell elvégezni. Amennyiben a vizsgált nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, de a megkívánt nyirokcsomószám nem áll rendelkezésre, a besorolás pN0. Amennyiben a méret a pN-klasszifikáció egyik kritériuma, úgy a méret az áttétre, nem a teljes nyirokcsomóra értendő.

Stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stádium IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stádium IV B	bármely T	N3	M0
	T4b	bármely N	M0
Stádium IV C	bármely T	bármely N1	M1

MR/CT végzendő.
Távoli tumor szóródás pontosítására: PET/CT

2.10. Diagnosztikai algoritmus

2.10.1. Diagnosztikai algoritumus a szájgarat daganatok kivizsgálása során

Anamnézis
Fizikális vizsgálat
Indirekt és direkt endoszkópos garat-gégevizsgálat
Szövetmintavétel
Staging vizsgálatok; N2, N3 stádium és WHO Gr 2 szöveti differenciáltsági fok mellett PET/CT indokolt.

2.10.2. Diagnosztikai algoritmus orrgarat daganatos betegek követése során

Fizikális vizsgálat és endoszkópos (direkt) tükrözés az első évben 1-3 havonta, 2 évig 2-4 havonta, 3-5 évig 4-6 havonta, utána évente.
Mellkas-röntgenvizsgálat (az 1. évben félévente, az 5. évig évente indokolt).
Nyaki CT és/vagy MR:
Bármilyen primer kezelés befejeztével ajánlatos státusrögzítő vizsgálat elvégzése, műtét után legalább egy hónap, sugárekezelés után 3 hónap múlva, továbbá indukciós kemoterápia alatt és végén, és palliatív kemoterápia során a terápiás hatás megítélésére az utolsó kemoterápia után 3 héttel
recidivára magas rizikó esetén a kezelés befejezését követő évben 4 havonta, azután félévente, illetve klinikai tumor gyanú esetén.
Aspirációs citológia
Regionális nyaki áttét megjelenése, ill. lokális recidíva esetén.
Szövettani vizsgálat
Recidíva gyanúja esetén
Laboratóriumi vizsgálat
A nyak sugárkezelése után évente TSH meghatározás

III. Gyógykezelés

A betegek kezelésekor a sebészi kezelés, a kombinált kemoterápia, a biológiai terápia, a radiotherápia és ezek együttes alkalmazása egyaránt szóbajön.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.1. Sebészi kezelés:

3.1.1. Műtéti indikáció:

Általános feltétele a pontos topikus diagnózis, a szájgaratrák terjedési törvényszerűségeinek ismerete, a fagyasztott metszet készítésének lehetősége (ép szél meghatározására) és kellő gyakorlattal rendelkező fej-nyak sebészeti osztály.

Primer kezelésként műtét valamennyi eltávolítható szájgarattumor esetén szóbajön ld. algoritmusok A T1, T2 korai tumorok ablasztikus műtétje egyenlő esélyű a primer sugárterápiával. Operábilis, előrehaladott T3 tumorok és válogatott T4A tumorok esetén előnyben részesül a kemoradioterápia, ha a beteg általános- és tüdőállapota ezt megengedi. Mivel a legtöbb esetben nem műtéti kezeléssel is helyettesíthető műtétről van szó, részletes egyeztetés és mindkét kezelés előnyeinek és hátrányainak ismertetése szükséges a beteggel.

Műtét indikált nem sebészi primer kezelést követően reziduális tumor és tumormentes időszakot kiövető recidív tumor eltávolítására is, ha a tumor rezekábilis.

3.1.2. Műtéti előkészítés:

Általános altatásos műtéti kivizsgálás, különös tekintettel a tüdő, és a máj ismert kísérő betegségeinek kivizsgálásával, altató orvosi konzílium

3.1.3. Műtéti érzéstelenítés:

A garat műtétei intubációs narkózisban történnek. Kivétel ez alól akkor van, ha a tumor miatt a beteg nem intubálható. Ilyen esetekben, lehetőleg aneszteziológus által felügyelt helyi érzéstelenítésben tracheotomia végzendő, majd azon át intubált narkózisban folytatódik a műtét.

3.1.4. Műtét:

3.1.4.1.Funkciómegőrző műtétek:

endoralis (laser): válogatott elhelyezkedésű, kicsi tumorok esetén

külső feltárásból: a garat kisebb területének eltávolítása, mely a nyelési és rágási funkciót nem érinti

3.1.4.2.Radikális műtétek:

Nyelvgyök-, uvula ± lágy szájpad, hátsó garatfal rezekció, oldalsó garatfal rezekció ±mandiublarezekcióvalval, sz.e. lebenyrekonstrukcióval (myocutan v. szabadlebeny, lágyrész vagy lágyrész+csont, vagy lágyrész + fémlemez-implantátum)

3.1.5. Posztoperatív teendők:

Garatműtét és nyaki blokkdisszekció után a beteg egy-két napig intenzív osztályos ápolásra szorul. Lebenyrekonstrukció esetén a lebeny rendszeres monitorozása, fizikális vizsgálattal és Dopplerrel.

3.1.6. Posztoperatív ápolási teendők:

átmenetileg tápszonda-táplálás

végleges vagy ideiglenes kanülviselő a beteg, a kanül ellenőrzése, szükség szerint cseréje, a mindenkori megfelelő szabad légzés biztosítása

3.2. Gyógyszeres gezelés

Előrehaladott tumorok esetén a radiokemoterápia a standard kezelés, (Evidenciaszint: I) (ld.: Radioterápiás fejezet)

3.2.1. Indukciós kemoterápia

A ciszplatin, 5-fluorouracil indukcios kemoterápia metaanalízis alapján szignifikánsan hatékonyabb, mint a korábban alkalmazott egyéb kemoterápiák.

A docetaxellel kibővített ciszplatin, 5-fluorouracil (TPF) indukcios kemoterápia szignifikánsan növeli a betegek túlélését 2 randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján. A mortalitást 30%-kal csökkenti. A klinikai vizsgálatokban az indukcios kemoterápiát radiokemoterápia követi.

Az indukciós kemoterápiás ciklusok számát illetően nincs egyelőre standard. 2, 3, 4 ciklust tartalmaz a legtöbb klinikai vizsgálat. 2 vagy 3 ciklus esetén azok végén, 4 ciklus esetén a 2. és 4. ciklus végén szükséges képalkotó kontroll a terápiás válasz megítélésére.

Indukciós kemoterápiát a 2. ciklus után csak akkor szabad tovább folytatni, ha legalább parciális remisszió (WHO vagy RECIST kritériumok) jött létre az első két kezelés hatására.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az indukciós kemoterápiát radio- vagy radiokemoterápia követi irrezekábilis tumorok esetén, és minden olyan rezekábilis tumor esetén, ahol a terápiás válasz legalább parciális remisszió volt.

Indukciós kemoterápiát követően rezekábilis tumorok műtéti eltávoíltását csak akkor szabad indikálni, ha a terápiás válasz nem érte el a parciális remisszió szintjét, vagy a tumor progrediált.

Kemoterápiás protokollok:
1. Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve
2. Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve.

3.2.2. Metasztatikus illetve recidiváló betegség gyógyszeres kezelése

A metasztatikus illetve távoli áttétes betegek kezelésekor cél a progressziomentes és a teljes túlélés meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése.

A kemoterápia monoterápiaként és kombinációs formákban egyaránt alkalmazható. A válaszadási arány monoterápia esetén 15-35%, kombinált kezelésnél 30-40%.

Kombinált vagy monoterápiaként alkalmazott kemoterápia során minen 2. ciklus után képalkotó vizsgálat szükséges a progresszió kizárására. Progresszió esetén a terápia megszűntetése, lehetőség szerint más terápia választása, vagy optimális tüneti kezelés szükséges. Kemoradioterápiát követően az utolsó kezelés után 10-12 héttel végzendő képakotó kontroll a további terápia meghatározása céljából.

Methotrexat 40-60 mg/m^2 hetente egyszer

Docetaxel 40 mg/m^2 hetente

Docetaxel 100 mg/m^2 3 hetente.

Ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve.
Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 100 mg/m^2 1. nap és folyamatos 5-Fluorouracil 1000 mg/m^2 1.-4. (5.) nap, 3 hetente ismételve

Carboplatin 300 mg/m^2 1. nap, folyamatos 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 naponta 1.-4. napon

Paclitaxel 175 mg/m^2 1. nap, ifosfamid 1000 mg/m^2 1.-3. napon, carboplatin AUC 6, 1. napon

Docetaxel 75 mg/m^2 1. nap, ciszplatin 75 mg/m^2 1. napon 3 hetente ismételve.

Cetuximab telítő dózis 400 mg/m^2, ezt követően hetente 250 mg/2

3.3. Sugárkezelés:

Definitív kezelés: 70-72 Gy
Posztoperatív kezelés: 60 Gy (primer tumor területére)
60 Gy (myirokcsomó területére - extrakapszuláris terjedésnél)
50 Gy (myirokcsomó területére - extrakapszuláris terjedésnél vagy perineurális/lymphatikus/érbe terjedésnél)

3.4. Radiokemoterápia

Radioterápiával szimultán végzett kemoterápia és/vagy biológiai terápia
Előrehaladott tumorok esetén ez a standard kezelés, (Evidenciaszint: I).

A radiokemoterápia szignifikánsan csökkenti a lokális recidívák gyakoriságát, növeli a betegek teljes túlélését. A radiokemoterápiát nem csak műtét után adjuváns kezelésként, hanem indukciós kemoterápiát követően, illetve palliatív ellátásként is lehet alkalmazni.

A posztoperatív radiokemoterápia több (4) nagy, randomizált fázis III klinikai vizsgálat alapján hatékonyabb, mint a műtét utáni sugárterápia önmagában. A recidíva kialakulása szempontjából nagy rizikót jelentenek: szövettanilag igazolt reziduális betegség, pozitív sebészi szél, egynél több metasztatikus nyirokcsomó érintettség, extracapsuláris tumorterjedés, lymphaticus, perineurális vagy vasculáris invázió.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Radiokemoterápiás protokollok:

Ciszplatin (DDP) 100 mg/m^2, 1., 22., 43. napon. (Veseműködés beszükülése esetén Carboplatin.)

1.-4. napon Carboplatin 70 mg/m^2 és folyamatos 5-Fluorouracil 600 mg/m^2/nap, 3 hetente ismételve a sugárterápia alatt.

Fázis III randomizált klinikai vizsgálatban a cetuximab és radioterápia együttes alkalmazása lokálisan előrehaladott fej-nyakdaganatos betegekben szignifikánsan javította a lokoregionalis kontrollt és a betegek teljes túlélését is.

Az alkalmazható protokoll: a sugárterápiát megelőző héten telítő dózisú 400 mg/m^2 cetuximab, majd hetente 250 mg/m^2 cetuximab.

3.5. Az szájgarat tumorok ellátási algoritmusa

T1-2 N0-1
definitív sugárkezelés (**II. evidencia**), reziduum esetén „salvage" műtét
T1-2N1-nél konkomitáns radiokemoterápia (**II. evidencia**), reziduum esetén „salvage" műtét
műtét +/- unilateralis vagy bilateralis nyaki disszekció,
- 1 pozitív nyirokcsomónál posztoperatív sugárkezelés,
- extrakapszuláris terjedésnél vagy pozitív sebszélnél radiokemoterápia (**I. evidencia**)
- több nyirokcsomónál (extrakapszuláris terjedés nélkül) radiokemoterápia vagy perineurális/lymphatikus/érbe terjedésnél sugárkezelés (**II. evidencia**)

T3-4 N0
radiokemoterápia (**I. evidencia**), reziduum esetén műtét
műtét +/- unilateralis vagy bilateralis nyaki disszekció,
- 1 pozitív nyirokcsomónál posztoperatív sugárkezelés,
- extrakapszuláris terjedésnél vagy pozitív sebszélnél radiokemoterápia (**I. evidencia**)
- több nyirokcsomónál (extrakapszuláris terjedés nélkül) radiokemoterápia vagy perineurális/lymphatikus/érbe terjedésnél sugárkezelés (**II. evidencia**)

Indukciós kemoterápia, ezt radiokemoterápia követi (**III. evidencia**), reziduum esetén „salvage" műtét

T3-4 N+ vagy bármely T N2-3
1. Radiokemoterápia (**I. evidencia**) vagy indukciós kemoterápia, azt radiokemoterápia követi (**III. evidencia**), majd ha
   - a primer tumor helyén reziduum van, akkor műtét + sz. sz. nyaki disszekció (**III. evidencia**)
   - a nyakon reziduum van, akkor nyaki disszekció. Negatív nyak esetén, de ha a kezelés előtt N2-3 volt, obszerváció vagy nyaki disszekció választható (**III. evidencia**)
2. műtét +/- unilateralis (N1,2a-b,N3) vagy bilateralis (**III. evidencia**) (N2c) nyaki disszekció majd sugárkezelés vagy radiokemoterápia (**I. evidencia**), (l. fönn a radiokemoterápia indikációit)

Követés:
Fizikális vizsgálat
- az első évben: 1-3 havonta
- a 2. évben: 2-4 havonta
- a 3-5. évben: 4-6 havonta
- 5. év után: minden 6-12 hónapban

Mellkas rtg. vagy CT, ahogy klinikailag indokolt

TSH mérése nyaki irradiációt követően 6-12 havonta

Beszéd és nyelés vizsgálata, sz. sz. rehabilitációja

IV. Rehabilitáció

Amennyiben szervmegtartó műtét vagy nem műtéti kezelés történik, a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a biztonságos nyelés megtanulása, az aspiráció kivédése lehetőleg foniáter-nyelésterapeuta irányításával.
Amennyiben laryngectomia történt, funkcionális vagy eszközös hangrehabilitáció szükséges, szintén foniáter-nyelésterapeuta irányításával.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4.1. Speciális teendők:

Műtétet vagy nem műtéti kezelést követően a sebgyógyulás, illetve a kemoradioterápia befejezése után a kiesett vagy sérült funkciók helyreállító sebészi kezelése és/vagy helyettesítése megfelelő szakemberek segítségével.

4.2. Fizikai aktivitás:

A szájgarat daganat sugárkezelésén és nyaki blokkdisszekción, illetve radikális műtéten átesett betegnek általában komoly mozgáskorlátozottsága nincs. Nyaki blokkdisszekciót követően kialakult nyak- és vállmozgáskor kialakuló fájdalom, váll-gyengeség gyógytornát igényel. Szabadlebeny, különösen a lábszárról nyert fibulalebeny alkalmazásakor a gipszelt láb fokozatos terhelése, gyógytornája szükséges.

4.3. Diéta:

A sugárkezelés késői mellékhatásaként kialakult szájszárazsághoz módosított diéta szükséges. A nyelésrehabilitáció része a megfelelő összetételű és konzisztenciájú táplálék meghatározása

4.4. Betegoktatás

A kezelés késői mellékhatásaival, és azok elviselésével kapcsolatosan szükséges

V. Gondozás

A legtöbb szájgarat daganatos beteg korábbi életvitelére jellemző nikotin- és alkoholfogyasztásról való leszoktatás elő-segítése, tartóssá tétele.
A beteg re-szocializációjának figyelemmel kísérése, szükség esetén célzott segítése:

Az ellátás megfelelősségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidisz-ciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekö-vetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek; 2. Személyi feltételek; 3. Szakmai/képzési feltételek; 4. Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumköve-

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

telményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progressziv ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Radiokemoterápia

1. Eric Winguist, Tom Oliver et al: Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head and Neck 29:38-46, 2007.
2. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931.
3. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.
5. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44.
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck. 2005 Oct;27(10):843-50.
7. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):69-76.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.

Kemoterápia

1. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E,Van Laer C, Awada A,Van denWeyngaert D, Nguyen H,Le Bouder C, Castelijns JA,Kaanders J,De Mulder P,Vermorken JB Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study.. Ann Oncol. 2004 Apr;15(4):638-45.
2. Remenar, C. van Herpen, J. Germa Lluch, S. Stewart, T Gorlia, M. Degardin, J Bernier, Desaunois I and J.B. Vermorken et al A phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin plus 5-FU (TPF) versus neoadjuvant cisplatin plus 5-FU in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head & neck. Final analysis of EORTC trial 24971. J Clin Oncol ASCO 2006, Abstract 5516
3. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Schollen K, Bernier J for the EORTC Head and Neck Candcer Group: :A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant Docetaxel (Taxotere®) plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil versus neoadjuvant Cisplatin plus 5-Fluorouracil in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2004: 22 Abstract 5508
4. Hitt R. Induction chemotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol. 2006 Sep;17 Suppl 10:x42-4.
5. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Marti JL, Lobo F, Pastor P, Valenti V, Belon J, Sanchez MA, Chaib C, Pallares C, Anton A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortes-Funes H. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8636-45. Epub 2005 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):1015.
6. Posner MR et al. Tax 324: a phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Special scientific session: Docetaxel added to induction therapy in head and neck cancer. ASCO 2006.
7. Br J Cancer. 2003 Jan 13;88(1):11-7Posner MR,
8. Lefebvre JL.Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
9. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head andNeckCancer.Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.

Metastaticus és recidíváló tumor gyógyszeres kezelése

1. Forastiere AA, Metch B,Schuller DE,Ensley JF, et al.J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
2. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al Eastern Cooperative Oncology GroupJ Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8646-54.Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.
3. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, Hong WK, Kies MS. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5578-87. Epub 2005 Jul 11.
4. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, Gascon P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5568-77.
5. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992 Aug;10(8):1245-51.
6. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, Madroszyk A, Ronchin P, Schneider M, Bleuze JP, Blay JY, Pivot X. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004 Sep;40(14):2071-6.
7. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, Groult V, Bordessoule S, Janot F, De Forni M, Armand JP. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 1999 Oct; 81(3):457-62. Review.
8. Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, Ginsberg L, Papadimitrakopoulou VM, Clayman G, Lee JJ, Ang KK, Lippman SM, Hong WK. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001 Apr 1;91(7):1316-23.
9. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2002 Mar 15; 20(6):1593-9
10. Leon X, Hitt R,Constenla M, et alA retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep;17(6):418-24
11. Trigo, Hitt R , Koralewski P et al. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study . J Clin Oncol, ASCO 2004:22:Abstract 5502.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemerekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a szem és adnexumai daganatainak ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett: Szemészeti, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati, Bőrgyógyászati, Radiológia
és Nucleáris Medicina Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked és összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korabbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

1.4. Az élet és az életminőség együttes megőrzése látószervi daganatok esetén

A szem és adnexumai területén előforduló rosszindulatú tumorok egy része áttétképző hajlama miatt a beteg életére veszélyes (pl. retinoblastoma, az uvea malignus melanomája), más része pedig lokális terjedése révén a látószerv épségét károsítva az életminőséget jelentősen ronthatja.

A korszerű onkoterápiás szemléletnek megfelelő kombinált kezelési elvek követésével - amennyiben az a beteg gyógyulási esélyeit nem veszélyezteti - megvalósulhat az életminőséget javító/megőrző, csökkentett radikalitású, komplex terápia, amelyek során törekedni kell a szervmegtartó (pl. neoadjuváns kemoterápia+csökkentett radikalitású műtét+sugárkezelés) beavatkozások együttes alkalmazására.

Az élet megmentése érdekében azonban esetenként nem kerülhető el az életminőségre nézve maradandó károsodással járó, csonkító beavatkozások (pl. teljes szem besugárzás, enucleatio, exenteratio, stb.) vállalása a beteg és orvosa részéről egyaránt. E kérdésben a döntéshozatal a beteg (törvényes képviselője) joga, amelyben különlegesen fontos szerepet játszik a megfelelő, minden részletre kiterjedő orvosi tájékoztatás.

Tekintettel arra, hogy ezen daganatok a viszonylag ritkábban előforduló kórképek közé tartoznak, kiterjedt, kontrollált, randomizált, kettős vak vizsgálatok kevéssé állnak rendelkezésre, csak jól tervezett, nem experimentális feltételek között végzett vizsgálatok. Ezeknek megfelelően az irányelvekben leírt ajánlások evidencia szintje IIb-III. Ahol a szövegben ezek nem kerülnek külön megjelölésre, ott a IV (D) típusú evidencia szint (a szakértői panel által elfogadott expert opinion) áll az ajánlás mögött.

A szem és az adnexumok különböző részain fellépő daganatok ellátásával kapcsolatos általános elvek, illetőleg konkrét diagnosztikai és terápiás teendők külön fejezeteben kerültek leírásra az alábbiak szerint:

A/ Szemhéj daganatok ellátása,
B/ Kötőhártya daganatok ellátása,
C/ Szemgolyó daganatok ellátása,
D/ Szemüreg daganatok ellátása,

A/ Szemhéj daganatok ellátása

A.1. Általános elvek

A szemhéjak különleges felépítése azok nagyobb motilitását biztosítja. Négy rétegét különböztetjük meg: a felszínt borító bőr igen vékony, alatta közvetlenül helyezkedik el a szemhéjzáró orbicularis izom, ez alatt a Meibom-mirigyeket tartalmazó pillaváz (tarsus), végül a szemhéjat belülről bélelő tarsalis conjunctiva. A szemhéjdaganatok nemcsak kozmetikai és funkcionális zavarokat okozhatnak (szemrés beszűkülése, szemrés záródási zavarai, a bulbus védelmének károsodása, könnycsorgás stb.), hanem az orbitába is terjedhetnek.

A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozásokat végző osztályokon célszerű folytatni: szemészeti, bőrgyógyászati, onkoradiológiai, fej-nyaksebészeti osztályok.

A terápiás terv kidolgozásánál a következő szempontokat kell figyelembe venni.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A.1.1. Kiindulási hely

A szemhéj valamennyi szövetéből kiindulhat daganat, leginkább a bőrből és annak függelékeiből. A leggyakoribb a basocellularis carcinoma, amely gyakorisági sorrendben az alsó szemhéjat, majd a belső szemzugot, a felső szemhéjat, végül a külső szemzugot érinti. Az egyéb tumorok közül a sebaceus adenocarcinoma és a Merkel-sejtes tumor predilekciós helye a felső szemhéj. A ritka laphámrák többnyire az alsó szemhéj szélén jelenik meg.
Melanoma malignum a szemhéjakon ritka, a szemhéjtumorok mindössze 1%-át adja és az összes bőr melanoma kevesebb, mint 1%-át. Rizikófaktorok hasonlóak a más testtájon előfordulókhoz.

A.1.2. A primer tumor terjedési törvényszerűségei

A dermisen belül körkörös izom helyezkedik el, a musculus orbicularis oculi, amely zárja a szemhéjakat. Mivel az izom felszínes, a dermis benignus laesiói (pl. compound naevus) infiltrálhatják az izmot akkor is, ha nem malignusak.
A basocellularis carcinoma többnyire lokális szövetdestrukciót okoz, de előrehaladott stádiumban a szemgolyóba, szemüregbe, paranasalis sinusokba is terjedhet, ill. a szemzugot elérve a másik szemhéjra vagy az arc egyéb területei felé infiltrálhat. A könnypontot beszűrő daganatok könnyelvezetési zavarokat okozhatnak.
A laphámrák a szemhéjat infiltrálja az áthajlás felé és onnan terjedhet az orbitába, vagy perineuralis infiltráció útján az agyburkokra.
A sebaceus carcinomára az intraepithelialis terjedés jellemző, a conjunctivába, corneába vagy a szemhéj bőrébe (pagetoid terjedés). Perineuralis infiltráció, közvetlen orbitalis infiltráció és a nyirokutakba való terjedés is lehetséges.
A Merkel-sejtes carcinoma gyorsan növekszik, diffúzan terjed, lokális recidíva az esetek 1/3-ában tapasztalható.

A.1.3. A metasztatizálás törvényszerűségei

Említést érdemel, hogy a felső szemhéj külső kétharmada és az alsó szemhéj külső egyharmada a praeauricularis, a felső szemhéj belső egyharmada és az alsó szemhéj belső kétharmada közvetlenül a submandibularis nyirokcsomók felé drenálódik.
A leggyakoribb basocellularis carcinomák esetében az áttétképzés irodalmi ritkaság, ezek inkább lokálisan destruktívan növekednek. A jóval ritkább planocellularis vagy sebaceus adenocarcinoma a regionális nyirokcsomókba ad leggyakrabban áttétet. Innen ritkán előfordulhat felső mediastinalis nyirokcsomókra való továbbterjedés is. A Merkel-sejtes carcinoma és a melanoma is a regionális nyirokcsomókba metasztatizál, de távoli hematogén áttétek sem ritkák (máj, tüdő, csont, agy).

A.1.4. Főbb szövettani típusok

A.1.4.1 Solaris keratosis

A szemhéj leggyakoribb praemalignus elváltozása, amely kezelés nélkül sem feltétlenül válik invazív carcinomává. Klinikailag néhány mm átmérőjű, hámló, keratoticus, lapos hyperaemiás laesio.
Szövettanilag két típusa különíthető el: hypertrophiás és atrophiás. Az atípusos keratinocyták proliferációja miatt az elváltozás papillaris, fokális parakeratosis mindig észlelhető.

A.1.4.2. In situ carcinoma

Erythemás, pigmentált, pörkös, hámló, repedezett keratoticus plakkszerű, kerek, éles határú laesio, néha széle kissé felhányt. Szövettanilag hyperkeratosis, parakeratosis és plakkszerű acanthosis figyelhető meg. A felhám elveszti rendezettségét, éretlen, atípusos keratinocyták vannak jelen a hám teljes vastagságában. A basalis membrán ép. Hajlamos infiltrálni a szőrtüszők külső gyökérhüvelyét.

A.1.4.3. Carcinoma planocellulare

A szemhéj malignus tumorainak mindössze 6%-át képezi. Idősebb (68-73 év közötti) egyéneken jelenik meg, az alsó szemhéj szélén. Többnyire solaris keratosis talaján fejlődik ki. Prognózisa általában jó, metastasisok ritkák, de adhat áttétet a praeauricularis és submandibularis nyirokcsomókba.
Szövettanilag jól, közepesen, kevéssé differenciált és differenciálatlan tumort különítünk el. A beosztás megegyezik az egyéb területeken előforduló laphámrákokéval.
Laphámrák orsósejtes variánsa
Szövettanilag sarcomától, fibrosarcomától, fibrosus histiocytomától kell elkülöníteni. (EM, immunhisztokémia segít az elkülönítésben).

A.1.4.4. Basalsejtes carcinoma (basalioma)

A szemhéjak leggyakoribb malignus tumora, a hám eredetű malignus szemhéjdaganatok 80-90%-át adja, az összes szemhéj tumor mintegy 20%-át képezi. A basalioma-laphámrák arány a szemhéjon 40:1. Szemhéj-basaliomás betegek 60%-ában más testtájon is található basalsejtes carcinoma. Klinikailag 3 típusa különíthető el: nodularis, ulceráló, és szklerotizáló.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Gyakran pigmentálódik, melanoma malignumtól el kell különíteni. Növekedése (growth pattern) szerint lehet multicentrikus, nodularis, ulceráló, infiltratív és vegyes.
Szövettani típusa a gyakoriság sorrendjében lehet:
- Nodularis: jól körülírt kerek tumorsejtcsoportok, a perifériás sejtek paliszádszerűen rendeződnek. A stroma enyhén myxoid, retrakciós zónák (cleft) általában feltűnőek.
- Superficialis: egy vagy több tumoros góc, amely a dermisből és/vagy adnexumokból indul ki és ráterjed a papillaris dermisre. A periférián a sejtek paliszádszerűen rendeződnek.
- Micronodularis: kis kerek tumoros gócok, amelyek éles határúak, perifériás paliszádszerű sejtrendeződés van.
- Infiltratív: a tumorsejt-szigetek különböző méretűek, a gócok határa szabálytalan, kihegyezett, paliszádszerű rendeződés kevéssé jellemző.
- Morpheaszerű: a tumoros gócok kicsik, megnyúltak, éles-szögletes határúak. A sejtek keskeny kötegeket képezve infiltrálnak. A stroma rostos.
- Vegyes típus: a nodular és micronodularis vegyes szerkezet leggyakoribb, de előfordul nodularis és infiltratív szerkezet keveredése is.

A.1.4.5. Sebaceus mirigyek carcinomája

Gyakorlatilag csak a szemhéjakon fordul elő, egyéb testtájakon rendkívül ritka. Kiindulhat a gyakoriság sorrendjében: a Meibom-(tarsalis) mirigyekből, Zeiss-mirigyekből (pillák faggyúmirigye), a carunculából és szemöldök bőréből. Az esetek 2/3-ában a felső szemhéjból indul ki. Az átlag életkor a diagnóziskor 64 év, nőknél valamivel gyakrabban fordul elő, a nő-férfi arány 3:2.
Klinikailag gyakran rekurráló vagy atípusos chalazion (jégárpa) képében jelenik meg, jellegzetes tünet a pillák kihullása a tüszők invasiója miatt, illetve a féloldali perzisztáló, terápiarezisztens blepharo-conjunctivitis (a szemhéjszél és kötőhártya együttes gyulladása). Ezt a klinikai képet „maszkerád szindróma”-ként említik.
Szövettanilag a differenciáltság foka szerint 3 csoportba osztható.
1. Jól differenciált tumor: lobularis szerkezetű, a tumorsejtek bőséges, habos-vakuolizált cytoplasmával rendelkeznek, a lebenykék centrumában sebaceus differenciálódást mutatnak.
2. Közepesen differenciált tumor: nagyrészt anaplasticus sejtekből épül fel, hyperchrom sejtmaggal, feltűnő magvacskával és bőséges cytoplasmával. Differenciált sejtek csak kis területen fordulnak elő.
3. Differenciálatlan tumor: a legtöbb sejt magja pleomorph, feltűnő magvacskával és amphophil cytoplasmával. Közepes fokú mitotikus aktivitás észlelhető, atípusos oszlásokkal.

A diagnózis felállításához szükség lehet fagyasztott metszetre, Oil red O festéssel.

A.1.4.6. Merkel-sejtes tumor (neuroendocrin carcinoma)

Neuroepithelialis eredetű ritka tumor, az orca után leggyakoribb előfordulása a szemhéj/periocularis régió. Az utóbbi években egyre gyakrabban írják le. Az esetek 2/3-a idős nőkön fordul elő.
Klinikai megjelenés: fájdalmatlan bőr- vagy subcutan csomó, amely fölött a bőr livid-vöröses, teleangiectasiákkal. A felső szemhéjon gyakoribb.
Szövettanilag: A tumor a dermist diffúzan infiltrálja, lehet trabecularis szerkezetű is. A tumorsejtek nagyok, kerek alakúak, a mag/cytoplasma arány magas, a magkromatin finom eloszlású, 1-3 magvacska látható, a mitotikus aktivitás feltűnő.
Differenciál diagnózis: lymphoma, metastaticus tüdőcarcinoma, amelanoticus melanoma, sebaceus carcinoma. EM, de főleg immunhisztokémia segít a diagnózisban, a tumorsejtek NSE és citokeratin pozitívak.

A.1.4.7. Melanoma malignum

Klinikai megjelenés: a nodularis forma a leggyakoribb, ezt követi a felszínesen terjedő forma és a lentigo maligna melanoma.
Szövettani diagnózis és grading azonos az egyéb bőrterületekével.

A.1.4.8. Malignus mesenchymalis tumorok

A szemhéjakon ritkán fordulnak elő, említést érdemel a malignus fibrosus histiocytoma, rhabdomyosarcoma és Kaposi-sarcoma.

A.1.4.9. Lymphomák

Klinikai megjelenés: a szemhéjat általában hurkaszerűen megvastagító terime képében jelentkező lymphomás infiltráció a legtöbbször generalizált betegség lokális részjelenségeként észlelhető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A.1.5. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők - TNM klasszifikáció

A biológiai viselkedést alapvetően meghatározza a daganat szövettani típusa, primer vagy recidív jellege, a tumor lokalizációja, nagysága. Kiterjedése és mélysége befolyásolja a prognózist (kozmetikai, funkcionális károsodás, látást, ill. életet veszélyeztető folyamat) és a terápiát. Fontos még a regionális vagy távoli áttétek esetleges megléte. Ezért lényeges a stádiumbeosztás.

TNM-klasszifikáció: (Az osztályozás a melanomákra nem vonatkozik, azokra a bőrmelanománál mondottak érvényesek.)

T/pT - primer tumor
TX Primer tumor nem ítélhető meg.
T0 Primer tumor jelenléte nem igazolható.
Tis Carcinoma in situ.
T1 Bármely nagyságú tumor, mely nem infiltrálja a tarsust, *vagy* a szemhéj szélére lokalizált esetekben a legnagyobb átmérő 5 mm vagy kisebb.
T2 A tumor infiltrálja a tarsust, *vagy* a szemhéj szélére lokalizált esetekben a legnagyobb átmérő 5 mm-nél nagyobb, de 10 mm-nél nem nagyobb.
T3 A tumor átjárja teljes szélességében a szemhéjat, *vagy* a szemhéj szélén elhelyezkedő tumor legnagyobb kiterjedésében meghaladja a 10 mm-t.
T4 A tumor infiltrálja a környező struktúrákat (pl. könnycsatorna, fornix conjunctivae stb.).
A pT-kategóriák megegyeznek a T-kategóriákkal.

N/pN - regionalis nyirokcsomók
NX Nem ítélhető meg
N0 Regionális nyirokcsomóáttét nem mutatható ki
N1 Regionális nyirokcsomóáttét kimutatható

M/pM - távoli áttétek
MX Nem ítélhető meg
M0 Nincs kimutatható távoli áttét
M1 Távoli áttét kimutatható

A.II. Diagnosztikai teendők

A.2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során

A.2.1.1. Anamnézis

Bár a szemhéjdaganatok általában jól láthatók, mégis hosszú idő telhet el, amíg a beteg orvoshoz fordul. Ilyenkor a betegség kezdetének meghatározásában fotó (pl. igazolványkép) adhat útbaigazítást. A növekedés bizonyításának terápiás konzekvenciája lehet. Fokozott napfény expozíció, aromás vegyületekkel és gőzeikkel való munkahelyi ártalmak anamnesztikus jelentőséggel bírhatnak.

A.2.1.2. Fizikális vizsgálat

A szemészeti vizsgálat része a megtekintésen kívül a tapintás is, a szemészeti vizsgálat után a beteg belgyógyászati átvizsgálása javasolt. Ennek kiegészítője a bőrgyógyászati, ill. a gégészeti (fej-nyak-sebészeti) vizsgálat. A megtekintés során a tumor kiterjedése, határai, környezetéhez (könnypontok, canthusok) való viszonya, tapintata, felszíne, pigmentáltsága pontos rögzítést igényel. Fotó-dokumentáció ajánlott.

A.2.1.3. Képalkotó diagnosztikai eljárások

A szemhéjat teljes vastagságában beszűrő, ill. a szemzugok/orrgyök területén mélyen infiltráló daganatok esetén a mélységi terjedés, esetleges intraorbitalis invasio vagy a szemgolyóval való összekapaszkodás megítélésére szükséges lehet UH, CT (leggyakrabban, evid. Ia), ill. MRI vizsgálat (evid. IIa) végzése.

A.2.1.4. Patológiai vizsgálat

Aspirációs citológia ritkán jön szóba. Szövettani vizsgálat a műtét alatt (fagyasztott metszet, Mohs-technika) nagy segítség, ahol rendelkezésre áll.
Szövettani vizsgálat a műtét után kötelező, végleges patológiai diagnózis felállítására és a kimetszés széli zónáinak megítélése szempontjából.
Próbakimetszés és szövettani vizsgálat inoperábilis esetekben is szükséges, minden nem sebészi kezelés megtervezéséhez.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A.2.1.5. Staging vizsgálatok

A basaliomát kivéve, egyéb malignus patológiai lelet esetén (pl. melanoma, planocellularis, sebaceus carcinoma) szükséges általános kivizsgálás: nyaki nyirokcsomók vizsgálata, fej-nyak-sebészeti konzílium, esetleg nyaki UH, mellkasröntgen, hasi UH, csont scintigráfia, labor nagy rutinvizsgálat.
Lymphomák esetén részletezett staging. /Javasolt haematologiai szakrendelésen elvégezni/

A.2.2. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során

A kezelés után a beteg rendszeres ellenőrzése szükséges, melynek során mellékhatások, lokális recidíva, ill. áttétek megjelenése figyelendő. Optimális esetben a szemészeti vizsgálatot kiegészíti bőrgyógyászati és onkoradiológiai időszakos kontrollvizsgálat, az első évben 2-3 havonta, majd minimálisan félévente 2 évig, ezt követően legalább évente egyszer.
Loko-regionális recidíva gyanúja esetén ismételt biopsia, mélybe terjedés vagy távoli disszeminációgyanúja esetén képalkotó vizsgálatok ismétlése jön szóba.

A.III. A kezelés általános elvei

Szemhéjműtéteket olyan osztályon célszerű végezni, ahol az esetleg szükséges plasztikai rekonstrukció végzésének megvannak a feltételei. Sugár- és kemoterápiás szakorvossal való konzultáció lehetőségét kell ugyanakkor biztosítani.

Amikor csak lehetséges, elsődleges cél a sebészi terápia, egyszerű esetben a teljes kimetszés, ügyelve a műtermékek elkerülésére, pl. hőkárosodás, illetve mechanikus roncsolás. Basocellularis carcinoma esetén 3-4 mm-es ép szegély szükséges minden irányban. Ez a távolság laphámráknál 4 mm, sebaceus carcinománál 5 mm, nagy gondot fordítva a kellő mélységig való excisióra. A sebészi kimetszést szén-dioxid-lézerrel is lehet végezni (vérzéscsillapító hatása előnyös), de a széli részek szövettani megítélése nehezítettebb lehet. Műtéti kontraindikáció esetén, 5 mm-t nem meghaladó felszínes basaliomáknál krioterápia szóba jöhet. Előrehaladottabb stádiumokban sugárkezelés vagy műtét + sugárkezelés javasolt. (evid.: IIa)

Sebaceus carcinománál a legrosszabb prognózisú a felső szemhéjból kiinduló tumor, 10 mm-es vagy annál nagyobb átmérő, Meibom-mirigy-eredet, 6 hónaposnál régebben fennálló tünetek, infiltratív növekedés, differenciálatlanság, nyirokerekbe/orbitába való terjedés. Legjobb a sebészi kimetszés, széles (5 mm-es) ép szegéllyel. Block-dissectióval hosszú tünetmentes posztoperatív időszak biztosítható nyirokcsomóáttétek esetén. A daganat relatíve sugárreziztens, sugárterápia valószínűleg nem képes a betegséget kontrollálni, csak palliatív kezelésként jön szóba, ha sebészi beavatkozás nem végezhető. (evid.: IIa)

A.3.1. A sebészi beavatkozások főbb típusai

A.3.1.1. Próba biopsia

(Inoperábilis esetben diagnosztikus célból, egyébként azonnali in toto kimetszéssel ajánlott kiegészíteni.) Ügyelni kell a kellő mélységű kimetszésre, kiterjedt laesiónál több helyről végezve. Kifekélyesedett tumoroknál célszerű a perifériából kimetszeni és ép szövetet is belefoglalni a mintába.

A.3.1.2. Műtéti megoldások

(az elhelyezkedés és a kiterjedés függvényében)

25%-nál kisebb bőrhiány esetén excisio és direkt varrat kivitelezhető.

Kiterjedtebb szövethiánynál szabad bőrátültetés, tarso-conjunctivalis és/vagy myocutan lebenyplasztika alkalmazható.

Tisztán myocutan hiány esetén spontán granuláció kozmetikailag jó eredményt adhat.

Totális szemhéj-exstirpatio és szemhéj-rekonstrukció előrehaladott esetekben.

A.3.1.3. Mohs-technika

Az eredetileg leírt in situ szövetfixálást ma már nem alkalmazzák. A makroszkóposan látható tumor kimetszése után újabb, 1-2 mm vastag réteg eltávolítása következik, amelyet kisebb darabokra osztva és jelölve, térképszerű rajzzal azonosít az operatőr. Ezekből fagyasztott metszet készül, majd, ha valamelyik kimetszésben maradék tumorszövet látható, azon területről újabb réteg eltávolítása történik, az eljárás folytatódik, amíg mindenütt ép szövet van. Basocellularis carcinoma esetén 99% az ötéves tumormentes követés, míg laphámrák esetén is 98%.
Jelenleg Magyarországon ritkán elérhető.

A.3.2. Sugárkezelés

Frakcionált külső sugárkezelés történhet definitív (T2-3) és palliatív (előrehaladott T4) céllal, ill. residualis daganatnál műtét után. A lokalizáció, kiterjedés és a beteg kora, ill. általános állapota szerint napi 1,8 Gy - 2 Gy - 2,5 Gy vagy 3 Gy

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

frakciók választhatók. Kurativ indikáció esetén lymphomákban 30 - 40 Gy, basalioma, planocellularis, sebaceus vagy metastaticus carcinoma esetén 50-54 Gy, melanomában 50-60 Gy (50 Gy + 10 Gy szűkített boost) az ajánlott összdózis. A makroszkópos tumorkiterjedést körülvevő min. 1 cm-es biztonsági zóna szükséges. A radikális ellátást nem veszélyeztető maximális bulbusvédelem elengedhetetlen. (evid.:IIa)

A.3.2.1. Besugárzási módszerek főbb típusai

- Felületi röntgenterápia 2-4 mm-es tumorvastagságig: pl. Dermopán 50 kV, 2 mm-es ólom szemkagylót a kötőhártyazsákba helyi érzéstelenítésben behelyezve.
- Félmély röntgenterápia (ha elektron nem áll rendelkezésre) 5-10 mm mélységig: pl THX 100-150 kV, szintén ólomkontaktlencsével.
- Elektronterápia mélyebb infitráció, ill. nagyobb kiterjedés esetén: pl. 6-9 MeV linac, individuálisan kialakított 3 mm-es ólomtakarásokkal, ill. legalább a szemlencse takarásával (12 mm átm., 20 mm magas aluminiumblokkal, melyet műanyag kontaktlencsére vagy az applikátor végéhez rögzíthetünk). Ajánlatos a beteg testhelyzet fixálása individuális fejrögzítő maszkkal. A felszínre jobban koncentrálható a dózis, ha megfelelően kialakított szövetekvivalens bolust is használunk.

A.3.3. Kemoterápia

- Elsődleges kezelésként lymphomákban és szemhéj metastasis esetén lehet szerepe.
- Basaliomákban szükségtelen, kivéve többszörös, kiterjedt tumoroknál (xeroderma pigmentosum talaján).
- Melanomában általában DTIC monokemoterápia, ill. BOLD-séma, a stádiumtól, ill. tünetektől függően. A gyermekkorban a monoterápia helyett komplex kemoterápia (cisplatin, ifoszfamid, cyclophosphamid, vincristin, VP16, DTIC, aktinomycin-D, BCNU, vindesin) ajánlott.- Planocellularis és Merkel-sejtes carcinoma esetén pl. Cisplatin-Etoposid (+lásd még: Gégedaganatok, 3.3.).

A.3.4. Primer kezelés

A.3.4.1. Kezelés a szövettan és a primer tumor nagysága szerint

A.3.4.1.1. Basalioma
(jó sugárérzékenységű daganat)
T1 Műtét.
Nem ép resectiós szélek esetén reoperáció és/vagy posztoperativ sugárkezelés (50 Gy, 1,8-2 Gy/fr).
T2 Műtét + plasztikai rekonstrukció, vagy definitív sugárkezelés (50-54 Gy, 2 Gy/fr).
T3 Definitív sugárkezelés (50-54 Gy, 2,5-3 Gy/fr).
T4 Palliatív sugárkezelés (45-54 Gy, 2,5-3 Gy/fr).

A.3.4.1.2. Planocellularis és sebaceus carcinoma
(közepesen sugárérzékeny daganatok)
T1 Műtét, egyéni elbírálás alapján posztoperatív sugárkezeléssel
(50 Gy, 2 Gy/fr).
T2 Műtét (+ szükség esetén rekonstrukció) + posztoperatív sugárkezelés (50 Gy, 2 Gy/fr).
T3 Műtét + rekonstrukció + posztoperatív sugárkezelés
(50 Gy, 2-2,5 Gy/fr), vagy definitív sugárkezelés (50-55 Gy, 2-2,5 Gy/fr)
T4 Palliatív sugárkezelés (45-54 Gy, 2-2,5-3 Gy/fr)

A.3.4.1.3. Melanoma malignum
(kevéssé sugárérzékeny daganat)
Alapelveiben megegyezik a „Bőr és melanoma malignum" c. fejezetben leírtakkal, a conjunctivát elérő esetekben a radikális műtét azonban csak az exenteratio lehet.
Gyermekkorban a komplex kemoterápia (l. a 9. oldal 3.3. pontjánál) biztató eredményekkel jár.

A.3.4.1.4. Lymphomák
(igen sugárérzékeny daganatok)
Általában generalizált betegség részjelenségeként a szemhéjban jelentkező manifesztáció esetén:
Palliatív lokális sugárkezelés (30-40 Gy, 2-2,5-3 Gy/fr) + kemoterápia.

A.3.4.2. Kezelés a regionális áttét szerint

N0 Observatio
N1 Funkcionalis vagy radikális nyaki dissectio és/vagy sugárkezelés (45-50 Gy, 2-2,5 Gy/fr), a szövettani eredménytől függően adjuváns kemoterápia.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A.3.5. Recidívák kezelése

A.3.5.1. Lokális recidíva

Recidíva bármely elsődleges kezelés után előfordulhat. Ennek leggyakoribb oka a nem kellő radikalitással végzett primer ellátás (pl. a környező képletek kímélése miatt való elégtelen kimetszés, vagy aluldozírozott sugárkezelés).

- Operábilis lokális recidiva esetén reoperáció +/- sugárkezelés a szövettantól függően.
- Inoperabilitás esetén irradiáció a még leadható dózisig, figyelembe véve, hogy volt-e előzetes sugárkezelés, mikor és milyen dózissal. Szövettani típustól függően adjuváns kemoterápia szisztémásan, egyéni elbírálás szerint.

A.3.5.2. Regionális nyirokcsomóáttét

Mint: A.3.4.2.

A.3.5.3. A távoli áttét kezelése

M0 Obszerváció

M1 Szoliter metasztázis esetén műtét és/vagy sugárkezelés. Gyermekeknél szoliter metasztázis esetén is indokolt a kemoterápia.
Multiplex áttét esetén kemoterápia a beteg általános állapotától függően.

B/ Kötőhártya daganatok ellátása

B.1. Általános elvek

Conjunctiva borítja a szemgolyó elülső felszínét (a cornea kivételével) és a szemhéjak belső felületét. A szemhéjszéli mucocutan junctionál éles átmenet figyelhető meg a többrétegű elszarusodó laphám és a kötőhártya többrétegű hengerhámja között. A conjunctivalis hám basalis rétege melanocytákat és Langerhans-sejteket is tartalmaz.
A conjunctivából gyakran indulnak ki tumorok, de ezek többsége jóindulatú.
A szem kötőhártyájának rosszindulatú daganatai még a szem egyéb szöveteinek tumoraihoz képest is ritkák. Külön nem foglalkozunk a szaruhártya irodalmi ritkaságnak számító daganataival és itt említjük meg, hogy a sclera primer tumorai nem ismeretesek. E kettőt inkább a környezet felől infiltrálhatják daganatok. A bulbaris conjunctiván keletkező elváltozások korán felfedezhetők, az áthajlásban és a tarsalis felszínen lévők azonban sokáig észrevétlenek maradhatnak. Nagy jelentőségük abban a veszélyben rejlik, hogy a sclera, ill. az orbita felé destruktíve terjedhetnek.
A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozásokat végző osztályokon célszerű folytatni: szemészeti, -onkodermatológiai, onkoradiológiai osztályok.
A terápiás terv kidolgozásánál a következő szempontokat kell figyelembe venni.

B.1.1. Kiindulási hely

A kötőhártya tumorai a felszínes epithelből, a subconjunctivalis kötőszövetből és annak ereiből, nyirokereiből, ill. a kötőhártyában elhelyezkedő mirigyekből indulhatnak ki. Megjelenhetnek a bulbaris és a tarsalis kötőhártyán, ill. a fornixban egyaránt.

B.1.2. A primer tumor terjedési törvényszerűségei

A kiindulási helytől és a szövettani felépítéstől függően a tumor terjedhet felszínesen vagy a környezetet infiltrálva. Előbbi esetben a limbust, majd a corneát elérő folyamat közvetlen látáscsökkenést okozhat. Utóbbi esetben a szemüreg felé gyors terjedés jöhet létre.

B.1.3. A metasztatizálás törvényszerűségei

A primer, extranodalis conjunctivalis lymphoma legtöbbször lokalizált marad (St. I/E), ha viszont szisztémás betegség részjelensége, akkor már eleve más régiók is érintettek (St. III-IV/E). A kötőhártya mucoepidermoid és planocellularis carcinomái a regionális nyirokcsomókba (l.: Szemhéj 1.3), a conjunctiva melanoma hematogen úton is hajlamos az áttétképzésre.

B.1.4. Főbb szövettani típusok

B.1.4.1. Intraepithelialis neoplasia

(Dysplasiatól carcinoma in situig terjedő spektrum.) Bárhol előfordulhat a kötőhártyán, de leggyakrabban a limbus tájáról indul ki. Ritkán válik invazivvá, spontán regresszió is előfordulhat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Szövettanilag acanthosis jellemzi, a normál sejtérés teljes hiánya, a cytolológiai atípia a hám teljes vastagságára terjed. A sejtek sokszor nagyok és megnyúlt alakúak, hossztengelyük merőleges a basalis membránra. A parakeratosis elenyésző, a mitotikus aktivitás kiterjed valamennyi rétegre.

B.1.4.2. Laphámrák

Leggyakrabban solaris keratosis talaján alakul ki a limbusnál az interpal-pebralis területen. Lassan nő, exophyticus/papillaris, általában jól differenciált és leukoplakia képében jelenik meg. A dysplasia talaján keletkező carcinoma többnyire kevéssé differenciált, endophytikusan nő, a corneába vagy sclerába terjed. Elhanyagolt tumor a szemgolyóba vagy orbitába törhet.
Szövettanilag a legtöbb conjunctivalis laphámrák jól differenciált és csak előrehaladott esetben észlelhető a subconjunctiva beszűrődése. A szöveti kép változatos, nagy sejtméretbeli eltérések, és különböző mértékben differenciált setjek fordulnak elő.
Laphámrák orsósejtes variánsa a conjunctivában is előfordul. Viselkedése lehet agresszív. Fibrosus histiocytomától és sarcomától kell elkülöníteni. Citokeratin immunhisztokémiai kimutatása nagy segítség a diagnózis felállításában.

B.1.4.3. Mucoperidermoid carcinoma

Ritka, inkább idős betegeken fordul elő. Ha elégtelenül metszik ki, hajlamos az intraocularis vgy orbitalis invasióra, többnyire a limbus területéről indul ki.

B.1.4.4. Primer akvirált melanosis (PAM)

Lapos, sárgásbarna pontszerű pigmentáció a conjunctiva bármely területén, amely általában középkorúakon keletkezik. Lefolyása sokszor kiszámíthatatlan. Az esetek mintegy harmadában melanoma malignummá progrediál. Szövettani vizsgálata prognosztikai jelentőségű és szükséges a kezelés eldöntéséhez. Ha atípusos melanocyták Paget-kór-szerűen infiltrálják a hámot, a melanoma kialakulásának rizikója 90%, ha csupán a hám basalis rétege érintett, az esély 20%.

B.1.4.5. Melanoma malignum

Többnyire felnőttkorban keletkezik, megjelenhet bárhol: a bulbaris és tarsalis conjunctivában, az áthajlásban, a plica semilunarisban. A carunculában is előfordulhat, de ott a legritkább. A conjunctivalis melanoma 2/3-a PAM talaján fejlődik ki, emiatt a pigmentált conjunctivaelváltozás növekedését és vastagságának fokozódását melanomagyanúsnak kell tartani és ennek megfelelően kezelni.
Szövettanilag lehet orsósejtes, ilyenkor sokszor amelanoticus, vagy epitheloid sejtes. Kétes esetben HMB-45, S-100 pozitivitás és citokeratin negati-vitás segít a hámsejtektől való elkülönítésben.

B.1.4.6. Lymphoma

Többségében non-Hodgkin-, B-sejtes-lymphoma, ritkán (AIDS kapcsán) T-sejtes lymphoma is előfordul. Lehet általános megbetegedés részjelensége, vagy extranodalis lokalizációjú tumor (MALT lymphoma).

B.1.4.7. Kaposi-sarcoma

Fiatal AIDS-es betegeken fordul elő a leggyakrabban, a tarsalis conjunctivában vagy az áthajlásban.
Szövettanilag orsó alakú sejtek és a kis erek subepithelialis proliferációja figyelhető meg.

B.1.5. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők - TNM klasszifikáció

A biológiai viselkedést alapvetően meghatározza a daganat szövettani típusa, ezért a hisztológiai diagnózis ismerete döntő. A tumor lokalizációja, nagysága, felszínes és mélységi kiterjedése befolyásolja a prognózist (kozmetikai, funkcionális károsodás, látást, ill. életet veszélyeztető folyamat) és a terápiát. Alapvetően fontos még esetleges regionális vagy távoli áttétek megléte. Ezért a stádiumbeosztás lényeges.

TNM-klasszifikáció:

B.1.5.1. Conjunctiva carcinoma

T/pT - primer tumor

TX Primer tumor nem ítélhető meg.
T0 Primer tumor jelenléte nem igazolható.
Tis Carcinoma in situ.
T1 A tumor legnagyobb kiterjedésében 5 mm-es vagy annál kisebb.
T2 A tumor legnagyobb átmérője több mint 5 mm, de nem infiltrálja a környező struktúrákat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T3 A tumor infiltrálja az orbitán kívüli környező struktúrákat.
T4 A tumor infiltrálja az orbitát.

B.1.5.2. Conjunctiva malignus melanomája

TX/pTX Primer tumor nem ítélhető meg.
T0/pT0 Primer tumor jelenléte nem igazolható.
T1 A conjunctiva bulbi tumora(i), egy kvadránsra vagy annál kisebb területre korlátozódó növekedéssel.
pT1 A conjunctiva bulbi tumora(i), egy kvadránsnyi vagy annál kisebb kiterjedéssel, 2 mm-es, vagy annál kisebb vastagsággal.
T2 A conjunctiva bulbi tumora(i), mely(ek) egynél több kvadránsra terjed(nek) ki.
pT2 A bulbaris conjunctiva tumora(i), a tumor(ok) több kvadránst fog(nak) be, vastagsága(uk) nem haladja meg a 2 mm-t.
T3 A fornix conjunctivae és/vagy a tarsalis conjunctiva és/vagy a caruncula tumora(i).
pT3 A fornix conjunctivae és/vagy a tarsalis conjunctiva és/vagy a caruncula tumora(i), vagy a bulbaris conjunctiva tumora, amely 2 mm-nél vastagabb.
T4/pT4 A tumor infiltrálja a szemhéjat, a szaruhártyát és/vagy az orbitát.

N/pN - regionális nyirokcsomók
NX Nem ítélhető meg.
N0 Regionális nyirokcsomóáttét nem mutatható ki.
N1 Regionális nyirokcsomóáttét kimutatható.

M/pM - távoli áttétek
MX Nem ítélhető meg.
M0 Nincs kimutatható távoli áttét.
M1 Távoli áttét kimutatható.

B.II. Diagnosztikai teendők

B.2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során - Staging vizsgálatok

Anamnézisfelvétel (UV-expozíció!), szemészeti vizsgálat réslámpával. Fotodokumentáció. Ha orbitalis terjedés gyanúja merül fel, képalkotó eljárás szükséges (CT).
Diagnosztikus célú biopsiát PAM esetén a malignizálódás eldöntésére végzünk, lymphoid infiltrációnál pedig a klaszszifikálás céljából. Klinikailag malignus tumoroknál in toto excisióra kell törekedni.
Ha lymphoma vagy melanoma igazolódik, staging vizsgálatokat kell végezni.

B.2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során - Restaging

Rendszeres szemészeti, hematológiai, onkoradiológiai kontroll. Ellenőrzés az első évben három havonta, ezt követően félévente további két évig, majd évente végzendő.

B.III. A kezelés általános elvei

B.3.1. A sebészi beavatkozások főbb típusai

A conjunctiva tumorok többsége sebészi kimetszésre alkalmas. Szükség esetén ez intraoperatív krioterápiával kiegészíthető.

B.3.2. Sugárkezelés

- Brachyterápia: ahol rendelkezésre áll, a bulbaris conjunctivára lokalizált folyamatoknál kontakt irradiatiót alkalmazhatunk radioaktív epi-bulbaris plakkokkal, elsősorban a béta-sugárzó stronciummal (Sr-90). Ezzel pár másodperc alatt megfelelő applikátor segítségével nagy dózis leadható, a rövid hatótávolság miatt a lencse veszélyeztetése nélkül.
- Frakcionált külső sugárkezelés definitív (T1-3), posztoperatív (residualis daganat esetén) vagy palliatív (előrehaladott T4) céllal történhet. A lokalizáció, kiterjedés és a beteg kora, ill. általános állapota szerint napi 1,8 Gy - 2 Gy - 2,5 frakciók választhatók. Kuratív indikáció esetén lymphomákban 30-40 Gy, planocellularis carcinoma esetén 50-54 Gy, melanomában 50-60 Gy (50 Gy+10 Gy szűkített boost) az ajánlott összdózis. A makroszkópos tumorkiterjedést körülvevő min. 1 cm-es biztonsági zóna szükséges. A radikális ellátást nem veszélyeztető maximális bulbus-, ill. szemlencsevédelem elengedhetetlen. (evid.:III)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

B.3.2.1. Besugárzási módszerek főbb típusai

- Felületi röntgenterápia 2-3 mm-es tumorvastagságig, csak max. 5 mm átmérőjű tumor esetén, ill. ha a tumor a tarsalis kötőhártyára korlátozódik és a szemhéj jól kifordítható a kezelés idejére: pl. Dermopán 50 kV, 2 mm-es ólom szemkagylót a kötőhártyazsákba helyi érzéstelenítésben behelyezve.
- Elektronterápia mélyebb infitráció, ill. nagyobb kiterjedés esetén: pl. 6-9 MeV linac, individuálisan kialakított 3 mm-es ólom takarásokkal, ill. legalább a szemlencse takarásával (12 mm átm., 20 mm magas alumíniumblokkal, melyet műanyag kontaktlencsére vagy az applikátor végéhez rögzíthetünk). Ajánlatos a beteg rögzítése individuális fejrögzítő maszkkal. A felszínre jobban koncentrálható a dózis, ha megfelelően kialakított szövetekvivalens bolust is használunk.

B.3.3. Kemoterápia

- Melanoma esetén a DTIC, ill. BOLD séma szerinti adjuváns kezelés jön szóba. A gyermekkorban a monoterápia helyett komplex kemoterápia (cisplatin, ifoszfamid, cyclophosphamid, vincristin, VP16, DTIC, aktinomycin-D, BCNU, vindesin) ajánlott.
- Planocellularis carcinomáknál platinabázisú kezelést használhatunk (pl. CDDP-Etoposid).
- Lymphomákban a malignitási foknak megfelelően kell eljárni. Low-grade lymphomák esetén elegendő a sugárkezelés. Intermedier és high-grade típusokban szisztémás kezelés javasolt a lymphomáknál leírtak szerint. Mivel gyermekkorban nincs low-grade lymphoma, minden esetben szükséges kemoterápia. (evid.:II)

B.3.4. Primer kezelés

A kezelés a szövettan és a primer tumor nagysága szerint változó.

B.3.4.1. Kezelés a primer tumor szerint

B.3.4.1.1. Conjunctiva lymphoma
(jó sugárérzékenységű daganat)

T1 Próbaexcisio, szövettani vizsgálat, majd definitív sugárkezelés
vagy műtét és posztoperatív sugárkezelés, ill. gyermekkorban kemoterápia.
T2-4 Próbaexcisio, szövettani vizsgálat, majd definitív sugárkezelés
Bármely T-kategória esetén közepes és magas malignitású lymphomáknál adjuváns kemoterápia.

B.3.4.1.2. Conjunctiva carcinoma
(közepesen sugárérzékeny daganat)

T1-2 Műtét, + szövettanilag nem ép szélek esetén reoperáció és/vagy posztoperatív sugárkezelés.
T3 Műtét + posztoperatív sugárkezelés.
T4 Próbaexcisio, szövettani vizsgálat, majd definitív sugárkezelés.
vagy műtét és posztoperatív sugárkezelés. Kemoterápia mérlegelendő.

B.3.4.1.3. Conjunctiva melanoma
(kevéssé sugárérzékeny daganat)
T1-2 Műtét, + szövettanilag nem ép szélek esetén reoperáció és/vagy
poszt-operatív sugárkezelés és kemoterápia.
T3-4 Exenteratio és/vagy sugárkezelés és kemoterápia.

B.3.4.2. Kezelés a regionális áttét szerint

N0 Obszerváció
N1 Funkcionális vagy radikális nyaki dissectio és/vagy sugárkezelés (45-50 Gy, 2-2,5Gy/fr), a szövettani eredménytől függően adjuváns kemoterápia.

B.3.5. Recidívák kezelése

B.3.5.1. Lokális recidiva

Recidíva bármely elsődleges kezelés után előfordulhat. Ennek leggyakoribb oka a nem kellő radikalitással végzett primer ellátás (pl. a környező képletek kímélése miatt való elégtelen kimetszés, vagy aluldozírozott sugárkezelés).

- Operábilis lokális recidíva esetén reoperáció +/- sugárkezelés a szövettantól függően.
- Inoperabilitás esetén irradiáció a még leadható dózisig, figyelembe véve, hogy volt-e előzetes sugárkezelés, mikor és milyen dózissal. Szövettani típustól függően adjuváns kemoterápia szisztémásan, ill. lokális intraarterialis kemoterápia formájában, egyéni elbírálás szerint.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

B.3.5.2. Regionális nyirokcsomóáttét

Mint B.3.4.2.

B.3.5.3. A távoli áttét kezelése

M0 Obszerváció.

M1 Szoliter metastasis esetén műtét és/vagy sugárkezelés. Gyermekeknél műtét és/vagy sugárkezelés, valamint kemoterápia.
Multiplex áttét esetén kemoterápia a beteg általános állapotától függően.

C/ Szemgolyó daganatok ellátása

C.I. Alapvető megfontolások

C.1. Általános elvek

Intracularis malignus tumorok kiindulhatnak az uveából, a retinából és igen ritkán a neuroepitheliumból. Az uvealis melanoma a leggyakoribb primer malignus intraocularis tumor, incidenciája 6/millió/év. Etiológiája ismeretlen. Az ismert rizikófaktorok közül említést érdemel a kor, az átlagéletkor a diagnóziskor 53 év. A bőr pigmentáltsága: fehérekben 8,5-szer gyakoribb, mint feketékben, ázsiaiaknál az incidencia a kettő között van. Férfiakban valamivel gyakoribb, mint nőkben. Prediszponáló tényező a congenitalis melanosis és naevus jelenléte.
A retinoblastoma a gyermekkor leggyakoribb intraocularis tumora és egyben a retina leggyakoribb daganata.
A központi idegrendszer malignus lymphomája a második leggyakoribb daganat, amely érintheti a retinát.
A primer intraocularis tumoroknál gyakoribb az áttéti daganat, mely az esetek többségében a chorioideában jelenik meg, a primer tumor leggyakrabban emlő-, tüdő-, gastrointestinalis és veserák, valamint hematológiai kórképek.
A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozásokat végző osztályokon célszerű folytatni: szemészeti, gyermekonkológiai, bőrgyógyászati, onkoradiológiai osztályok.
A terápiás terv kidolgozásánál a következő szempontokat kell figyelembe venni.

C.1.1. Kiindulási hely

Malignus melanoma az uvea bármelyik részéből kiindulhat, azaz az irisből, corpus ciliaréból és chorioideából, utóbbiak a leggyakoribbak, az iris melanoma a legritkább. Egyéb uvealis tumorok rendkívül ritkák.
Retinoblastoma a gyermekkor primer intraocularis tumora, ritka (1/20000- 1/60000 élő újszülött), az összes gyermekkori malignus daganat kb. 3%-át adja a fejlett országokban. Adatok szólnak amellett, hogy fejlődő országokban (Latin-Amerika, Afrika, India) ennél gyakoribb. Tény, hogy egy évszázad alatt a fatális kimenetelű betegségből 95%-ban gyógyítható betegséggé vált.
Az esetek többségét 3 éves kor előtt diagnosztizálják, a bilateralis eseteket ennél is korábban. Általánosságban elmondható, hogy minél fiatalabb korban észleljük a tumort, annál valószínűbb, hogy örökletes, tehát kétoldali daganat várható.
A retinoblastoma oka az RB gén mindkét alleljének elvesztése (13-as kromoszóma hosszú karja). Az ivarsejtek mutációja öröklődő (kétoldali, multifokális), a szomatikus sejteké sporadikus (féloldali, egygócú) retinoblastomát eredményez.

C.1.2. A primer tumor terjedési törvényszerűségei

Chorioidea melanoma esetén a sclera általában megakadályozza a tumor kitörését a bulbusból, a Bruch-membrán, amely a chorioidea és retinalis pigmentepithelium között helyezkedik el azonban gyenge, a tumor fölött megrepedhet, a daganat jellegzetes „gomblyuk" vagy gomba alakot vesz fel. Ez a kép a közepes méretű tumorokra jellemző. További növekedés esetén a tumor elpusztítja az intraocularis szöveteket és teljesen kitölti a szemgolyót. Egyes tumorok a sclerán áthaladó erek és idegek mentén jutnak hátrafelé az orbitába, vagy előre a conjunctiva alá. Ismert diffúzan infiltráló chorioidealis melanoma is, amely laterálisan infiltrálja az uveát anélkül, hogy azt lényegesen megvastagítaná. Ezen tumoroknál a sclera invasio gyakoribb. Peripapillaris tumor a látóidegfőt infiltrálhatja, de általában az invasio nem terjed túl a lamina cribrosán.
A corpus ciliare (sugártest) melanomája: ritkább a chorioidea melanománál. Gyakran előrefelé terjed, beszűri az irisgyököt, a zugi képleteket és elülső csarnokot. Hátrafelé a hátsó csarnokba terjedve benyomja a lencsét, cataractát vagy subluxatio lentist okozhat. Diffúz melanoma a sugártestben is előrfordul, növekedése gyűrűszerű (ring melanoma). Ez a típus hajlamos extraocularis terjedésre, a csarnokvíz-elfolyás útjának mentén. Összetéveszthető conjunctivalis melanomával.
Az iris melanoma a legritkább. Mivel jól láthatók, már kis tumorok is diagnosztizálhatók, a betegek életkora is alacsonyabb.
Retinoblastoma elhanyagolt esetben leggyakrabban a látóidegfőn keresztül a látóideget infiltrálja, innen az idegrostokon keresztül a chiasmába terjedhet, vagy a pia materen keresztül a subarachnoidealis térbe. Innen a liquorkeringéssel a tumorsejtek eljutnak az agyba és a gerincvelőbe. Ha a tumor a choroideát infiltrálja, a preformált scleralis csatornákon, vagy a sclerán keresztül az orbitába terjedhet. A retinoblastoma első tüneteinek megjelenésétől számítva az extraocularis terjedéshez kb. hat hónap elegendő.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

C.1.3. A metasztatizálás törvényszerűségei

Az uveának nincsenek elvezető nyirokútjai. Az uvealis melanomák közül a nagy méretű (15 mm-nél nagyobb átmérőjű) és epitheloid sejtes tumorok hajlamosak hematogen metastasist képezni a májban.
Retinoblastoma négy különféle módon képezhet metastasist: direkt infiltráció, szóródás, hematogén disszemináció és nyirokúti terjedéssel. Utóbbi akkor következhet be, ha extraocularis invasio kapcsán a tumor eléri a conjunctiva nyirokútjait.

C.1.4. Főbb szövettani típusok

A *melanoma* két citológiai típusra osztható: orsó- és epitheloid-sejtesre. Az orsósejtek többnyire kötegekbe rendeződnek. A sejtek cytoplasma membránja nem vehető ki, a cytoplasma fibrillaris vagy finoman szemcsés. A mag alapján két szubtípusra oszthatók:

- A-orsósejtek: magjuk karcsú, finom kromatinnal, magvacska nem vehető ki. Gyakran hosszanti redő látható a magmembránon, ami kromatincsík benyomását kelti.
- B-orsósejtek: magjuk duzzadtabb, a kromatin durvább, feltűnő eosinophil magvacskával. Mitózisok ritkák A-orsósejtes tumorokban, B-orsósejtesben sem gyakoriak.
  Epitheloid sejtek: nagyobbak az orsósejteknél, pleomorphak, általában bőséges cytoplasmával rendelkeznek, a sejthatárok jól kivehetők, extracellularis réssel az egyes sejtek között. A kohézió hiánya igen jellemző. A mag nagyobb és kerekded, szabálytalanul intendált. A kromatin durva és a magmembrán mentén rendeződik. Igen nagy eosinophil nucleolus jellemző, bizarr és többmagvú sejtek is előfordulhatnak. A mitotikus aktivitás nagyobb az orsósejtekénél.

A *retinoblastoma* malignus neuroblastos daganat, amely a retina bármely magvas rétegéből kiindulhat. A tumorsejtek nagy basophil maggal és keskeny cytoplasmaszegéllyel rendelkeznek, az oszlások száma magas. Igen jellemző, hogy a gyors növekedés miatt a tumorban kiterjedt necrosisok észlelhetők az erektől távolabbi területeken. Differenciált tumorokban rozetták és „fleurette"-ek figyelhetők meg, rozetták elvétve a kevéssé differenciált tumorokban is előfordulnak.

C.1.5. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők - TNM klasszifikáció

Melanoma esetén a tumor sclerával érintkező felületének nagysága, a sejttípus (az epitheloidsejtes tumor a legrosszabb prognózisú), sclera invasio, a tumor szemen belüli lokalizációja (a corpus ciliare érintettség), mitotikus aktivitás, necrosis, DNS-aneuploidia, zárt hurkokat képező érstruktúra rontja a prognózist.
Retinoblastománál a klinikai gyakorlatban elterjedt Reese-Ellsworth-beosztás a szemgolyó, illetve a látás megtartásának esélyeire vonatkozik, ebből a túlélés nem prognosztizálható. A legtöbb retinoblastoma a gyerekkori blastos tumorokra jellemző gyors invazív terjedést mutat. Az életkilátásokat illetően nem a tumor differenciáltságának van döntő szerepe, hanem az extraocularis invasiónak. Ezen alapszik Grabowski és Abramson klinikopatológiai stádiumbeosztása. Eszerint I. stadium: a tumor intraocularis, II.-ben orbitalis terjedés, III.-ban központi idegrendszeri metastasis és IV.-ben hematogén metastasis észlelhető.

TNM klasszifikáció

C.1.5.1. Melanoma (uvea, iris, corpus ciliare, chorioidea)

Uvea

T/pT - primer tumor

TX Primer tumor nem ítélhető meg.
T0 Primer tumor jelenléte nem igazolható.

Iris

T1 A tumor kiterjedése az irisre korlátozódik.
T2 A tumor egy kvadránsra vagy annál kisebb területre lokalizált, infiltrálja az elülső kamrazugot.
T3 A tumor egynél több kvadránsra terjed ki, infiltrálja az elülső kamrazugot.
T4 Extraocularisan terjedő tumor.

Corpus ciliare

T1 A tumor a corpus ciliare határain belül helyezkedik el.
T2 A tumor infiltrálja az elülső szemcsarnokot és/vagy az irist.
T3 A tumor beszűri a chorioideát.
T4 A tumor extraocularisan terjeszkedik.

Chorioidea

T1 Legnagyobb kiterjedésében 10 mm vagy annál kisebb tumor, 3 mm-es, vagy annál kisebb kidomborodással.
T1a 7 mm-es vagy annál kisebb húrátmérőjű, 2 mm-es, vagy annál kisebb prominenciájú tumor.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T1b 7 mm és 10 mm közötti húrátmérőjű, 2 mm-nél nagyobb, de 3 mm-nél nem nagyobb prominenciájú tumor.
T2 A tumor legnagyobb kiterjedésében 10 mm-nél nagyobb, de 15 mm-nél nem nagyobb, a kidomborodása 3 mm-nél több, de 5 mm-nél nem több.
T3 A tumor legnagyobb kiterjedésében 15 mm-nél nagyobb, a kidomborodás mértéke meghaladja az 5 mm-t.
T4 Extraocularisan terjeszkedő tumor.

N/pN - regionális nyirokcsomók
Intraocularis tumoroknál nem értelmezhető.
(Extraocularis, conjunctivalis invasio esetén lásd: Kötőhártya B.1.5.)

M/pM - távoli áttétek
MX Nem ítélhető meg.
M0 Nincs kimutatható távoli áttét.
M1 Távoli áttét kimutatható.

C.1.5.2. Retinoblastoma

T/pT - primer tumor
TX Primer tumor nem ítélhető meg.
T0 Primer tumor jelenléte nem igazolható.
T1 A tumor(ok) a retina 25%-ára, vagy annál kisebb területére terjed(nek) ki.
T2 A tumor a retinának 25%-ánál nagyobb, de 50%-ánál nem nagyobb részét infiltrálja.
T3 A retinának több mint 50%-ára ráterjed a tumor és/vagy retinán túlterjedő burjánzás (de még intraocularisan).
T3a A retina több mint 50%-ára ráterjedő folyamat és/vagy tumorsejtek az üvegtestben.
T3b A papilla tumoros beszűrődése.
pT3b A tumor infiltrálja a nervus opticust a lamina cribrosáig.
T3c Az elülső szemcsarnok és/vagy az uvea beszűrtsége.
pT3c A tumor az elülső szemcsarnokban helyezkedik el és/vagy az uvea megvastagodásával járó infiltráció és/vagy sclerán belüli infiltráció.
T4 Extraocularisan terjeszkedő tumor.
T4a A tumor infiltrálja a n. opticus retrobulbaris szakaszát.
pT4a Intraneuralis tumor, mely a lamina cribrosán túlterjed, de nem éri el a resectiós vonalat.
T4b Egyéb extraocularis terjeszkedés.
pT4b A resectiós vonalig terjedő tumor, vagy: egyéb extraocularis terjeszkedés

N/pN - regionális nyirokcsomók
Intraocularis tumoroknál nem értelmezhető.
(Extraocularis, conjunctivalis invasio esetén lásd: Kötőhártya B.1.5.)

M/pM - távoli áttétek
MX Nem ítélhető meg.
M0 Nincs kimutatható távoli áttét.
M1 Távoli áttét kimutatható.

C.II. Diagnosztikai teendők

C.2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során - Staging vizsgálatok

Az intraocularis tumorok diagnózisa az esetek döntő többségében klinikai vizsgálattal történik, a beteg panaszai, vagy gyermekeknél a szülők észlelése alapján. Mind a melanomának, mind a retinoblastomának jellegzetes oftalmoszkópos képe van. A vizsgálat legfontosabb eszköze a binokuláris indirekt oftalmoszkóp. Ezzel a vizsgálatot gyermeknél altatásban kell végezni. Kiegészítésképpen ultrahangvizsgálat, fluorescein angiográfia (FLAG), szükség esetén CT/MRI végezhető.
Hangsúlyozni kell a családi anamnézis jelentőségét retinoblastomában, hiszen az esetek kb. 1/3-a örökletes. Bilateralis retinoblastomás betegek koponya-CT vizsgálata ajánlott az ún. trilateralis retinoblastoma (corpus pineale is érintett) előfordulása miatt, valamint lumbalpunctio liquorcitológiai vizsgálat miatt.
A szemészeti vizsgálaton kívül staging vizsgálatok végzése elengedhetetlen (mellkasröntgen/CT, hasi UH, májeltérés gyanúja esetén hasi CT/MR, labor, nagyrutin, tu-marker, szükség esetén PET), retinoblastománál csontvelő és liquor vizsgálat, gyermekgyógyászati centrumokban. (evid.: I)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

C.2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során - Restaging

Melanomás betegek követése az első évben 3 havonta, további két éven át félévente, majd évente ajánlott. A szemészeti kontrollon kívül hasi UH (májáttét kizárása!),labor nagyrutin (mellkasröntgen) szükséges.
Sporadikus retinoblastománál, enucleatiót követően két éves korig négyhavonta, 2-5 éves korig félévente altatásos szemészeti kontrollvizsgálat, 5 éves kor fölött évente, már altatás nélkül. Minden nem enukleált esetben, függetlenül attól, hogy féloldali vagy kétoldali tumorról van szó, sokkal szorosabb követés kell. A kezelés befejezése után 3-4 héttel altatásban szemészeti vizsgálat végzendő. A további kontrollok gyakorisága a kezelésre adott választól függ és ezért betegenként változó.

C.III. A kezelés általános elvei

Kombinált kezelési elvek érvényesítendők, melyek közül azonban a nem sebészi beavatkozások jelentősége itt nagyobb, ugyanis törekedni kell a szemgolyó megtartására, amennyiben az még látóképességgel rendelkezik (lézer termoterápia (TTT=transpupillaris thermotherapia), sugárkezelés).
Fontosnak tartjuk leszögezni, hogy az intraocularis tumorok kezelésével kapcsolatban, mivel alapvetően ritka daganatokról van szó, nincs olyan mennyiségű tapasztalat, ami lehetővé tenné a kezelési elvek protokollszerű deklarálását. Bonyolítja továbbá a helyzetet, hogy érzékszervről van szó, tehát az egyéni (tumor/beteg) mérlegelésnek a szokottnál sokkal tágabb teret kell biztosítani. Az alábbiak tehát csak irányelveknek tekintendők. (evid.: III)

C.3.1. A sebészi beavatkozások főbb típusai

C.3.1.1. Melanoma

C.3.1.1.1. Iris melanoma
- Iridectomia
- Iridocyclectomia
- Enucleatio

C.3.1.1.2. Corpus ciliare melanoma
- Cyclectomia
- Enucleatio
- Exenteratio

C.3.1.1.3. Chorioidea melanoma
- Enucleatio
- Transpupillaris thermotherapia (TTT) (szelektált esetben)
- Exenteratio

C.3.1.2. Retinoblastoma
- Sporadikus, egyoldali tumor esetén, ha a szem egyéb eljárásokkal nem menthető meg, enucleatio javasolt.
- Kivételes esetben szóbajön egyéb kezelés (krioterápia, lézerkezelés)

C.3.2. Sugárkezelés

C.3.2.1. Melanoma

A melanoma frakcionált külső sugárkezelésre kevésbé reagáló tumor, radioaktiv episcleralis plakk kezeléssel azonban igen jó eredmények érhetők el.
- **Brachyterápia**: A hazánkban elérhető radioaktív izotóp a Ruthenium-106, ezért az alábbi szabályok az ezzel való kezelésre érvényesek. A sugárforrást episcleralis plakk formájában lehet a tumornak megfelelő lokalizációban a szemre felvarrni, majd a kellő dózis leadása után ismételt beavatkozás során eltávolítani. Számos más izotóp alkalmazható, elsősorban a Jód-125, ott ahol elérhető. Tekintettel arra, hogy a Ru-106 béta-sugárzó, erre a kezelésre azok a daganatok alkalmasak, amelyek húrátmérője nem haladja meg a 15 mm-t, prominenciája pedig az 5 mm-t. Feltétel még, hogy a tumor ne érje el a corpus ciliaret, a papillát ne közelítse meg jobban, mint 1,5 mm, és masszív sclera áttörés esetén ez az eljárás nem alkalmazható. Irodalmi adatok szerint a legjobb eredmények akkor érhetők el, ha a tumor apexére számított dózis minimum 120-160 Gy, a sclerális dózis pedig maximum 600-800 Gy. A scelrára leadható összdózis maxium 1500 Gy lehet. A hatás fokozható transpupillaris termoterápia együttes alkalmazásával (Szendvics terápia, amely alkalmas az 5 mm-nél kissé nagyobb prominenciájú melanomák kombinált terápiájára). Juxtapapillaris, ill. macularis melanomáknál, a daganat papillaris szélének ill a macula felé eső lapos (1.5 mm-nél nem vastagabb) részének elpusztítására az irradiatiót fotokoagulációval egészíthetjük ki. (evid.: IIa)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- **Teleterápia:** a brachyterápiára nem alkalmas eseteknél ma általában enucleatio a javaslat. Műtéti kontraindikáció esetén, egyéni elbírálás szerint esetleg alkalmazható fotonbesugárzás. Ez sztereotaxiás módszerrel (l. agytumorok sugárkezelése) vagy a Schipper-technika (l. retinoblastománál) megkísérlésével lehetséges. Előbbi esetben két ülésben adott 40 Gy vagy 3×15=45 Gy, az utóbbi esetén 2-3 Gy/frakcióval 50-60 Gy az összdózis.

C.3.2.2. Retinoblastoma

A retinoblastoma igen sugárérzékeny daganat, ezért mind plakk kezelésre, mind frakcionált külső besugárzásra jól reagál.

- **Brachyterápia:** A melanomáknál említett besugárzási feltételek itt is érvényesek. A tumor apexre adandó dózis minimum 100 Gy. Multifokális daganat esetén a több plakkal való kezelés nem ideális az óhatatlanul létrejövő túl-, ill. aluldozírozott határterületek miatt. Ilyenkor, ill. vitrealis szóródás esetén már a külső sugárkezelés jön szóba. (evid.: IIa)
  Teleterápia: A későbbi csontnövekedési zavarok veszélye miatt lehetőleg fél éves kor utánra időzítendő. A leadandó dózis napi 1,5-1,8-2 Gy frakciókkal 40-50,4 Gy, a kortól, kiterjedéstől, egyéb kezeléssel való kombinálástól függően. 6 MV-x fotonbesugárzás választandó, legjobb módszere a Schipper-féle technika. Ennek során a lineáris gyorsítóhoz speciális retinoblastoma applikátort alkalmazunk, melyben D-alakú mezőt biztosító másodlagos kollimátor van. Ezzel „éles szélű" (split-beam) sugárnyalábot állítunk elő a lencse felőli oldalon. A szemgolyó(ka)t vacuum-kontakt-lencsékkel rögzítjük az applikátorhoz. A kezelés során a beteg altatása szükséges. Az elülső szegment felé nagy kiterjedést mutató tumornál szóba jöhet kiegészítő a-p elektronmező, de a szemgolyó elülső szegmentjére jutó dózisterhelés lehetőleg 15 Gy alatt maradjon. (evid.: III)

C.3.3. Kemoterápia

C.3.3.1. Melanoma

Metastaticus betegség esetén kombinált kemoterápia, kombinált kemo-immunoterápia, kemo- + sebészi terápia, intraarteriális kemoembolizáció.
Extraocularis terjedés esetén preventív adjuváns kemoterápia szóba jön.
Kezelési sémákat lásd a bőr melanománál, ill. a gyermekkori kemoterápiás algoritmust (l. a szemhéjdaganatoknál).

C.3.3.2. Retinoblastoma

Az utóbbi években nem csak disszeminált stádiumban jut a kemoterápiának szerep, hanem primer kezelésként, kemoredukció formájában, fokális terápiával kombinálva (régebben az OPEC/OIEC séma szerinti indukciós kemoterápia, ma a „European Infant Neuroblastoma Protocoll - COWP-carbo, CADO). Ezenkívül ígéretes próbálkozások történtek lokális (subconjunctivalis carboplatin) kemoterápiával, de a késői toxicitási vizsgálatok (pl. opticus atrophia) még folyamatban vannak.

C.3.4. Primer kezelés

C.3.4.1. Melanoma malignum oculi

C.3.4.1.1. Iris melanoma

T1 Iridectomia.
T2 Iridocyclectomia.
T3 Iridocyclectomia, vagy enucleatio.
T4 Enucleatio + posztoperatív sugárkezelés.
Masszív extraocularis inváziónál exenteratio + sugárkezelés + kemoterápia.

C.3.4.1.2. Corpus ciliare melanoma

T1 Cyclectomia.
T2 Iridocyclectomia, vagy enucleatio, vagy Ruthenium plakk kezelés.
T3 Enucleatio.
T4 Enucleatio + posztoperatív sugárkezelés.
Masszív extraocularis invasiónál exenteratio + sugárkezelés + kemoterápia.

C.3.4.1.3. Chorioidea melanoma

T1 Fokális kezelés.
T1a TTT, vagy lézer fotokoaguláció (Meyer-Schwickerath szerint).
T1b Ruténium plakkezelés.
T2 Ruténium plakkezelés +/- TTT.
T3 Enucleatio.
T4 Enucleatio + posztoperatív sugárkezelés.
Masszív extraocularis inváziónál exenteratio + sugárkezelés + kemoterápia.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

C.3.4.2. Retinoblastoma

A kezelés mindig komplex és egyénre szabott! Függ a gyermek korától, attól, hogy egy- vagy kétoldali a daganat, egy- vagy többgócú, a tumor elhelyezkedésétől is, nem csak a nagyságától és elsősorban attól a fontos ténytől, hogy az adott szem(ek)en látóképesség megőrzésére van-e remény.
A biztosan egyoldali esetek többségében általában az enucleatio ajánlott, kivéve, ha a daganat egygócú és kicsiny (T1). Kétoldali betegségben sajnos még ma is általában a nagy tumort tartalmazó szemet, ha azon látóképesség nem várható, enukleálják, a második szem megtartásáért minden lehetőt el kell követni.
Mind az egyoldali, mind a kétoldali esetekben minden lehetőt el kell követni a szem megtartásáért. Amennyiben ez nem lehetséges, enukleáció ajánlott.
Az indukciós kezelés kétoldali esetekben is kemoterápia, mivel ezzel az utóbbi években egyre jobb a tapasztalat. 4-6 kúra utáni kemoredukciós hatás esetén konzervatív kezelés (külső és/vagy lokális sugárkezelés) a szem(ek) megmentését jelentheti, ellenkező esetben a nagyobb tumorral rendelkező, látásvesztett szem enucleatiója és további kemo-, sugárterápia javasolt a maradék szem ellátására. Az egyes kezelési lehetőségek egymással kombinálandók. A következő terápiás javaslat tehát nem rigid szabályként tekintendő!

T1 TTT, vagy lézer-fotokoaguláció (hátsó pólusközeli gócokra, ha nincs fovea- vagy papillainvolváció). Krioterápia (perifériás, ora serrata közeli gócokra)
és/vagy Ruténium plakkapplikáció.

T2 Ruténium plakkapplikáció (5 mm prominentia és 15 mm diaméter nagyságig, ha a maculát vagy a papillát 1,5 mm-nél nem közelíti meg jobban.)

T3-4 *egyoldali:*és *kétoldali:* kemoredukció + külső sugárkezelés +/- kiegészítő fokális kezelés +/- kemoterápia komplettálása.
vagy - egyoldali enucleatio és az előzőek végzése a második szem megtartására.

T4 masszív extraocularis terjedéssel: exenteratio + kemo-, sugárterápia.

C.3.4.3. Intraocularis metastaticus carcinoma

Az esetek többségében az intraocularis metastasis mellett egyéb disszemináció is van és az uvealis áttét is gyakran kétoldali lehet. Ezért a primer tumortól és az előzetes kezelésektől függő szisztémás kezelés indokolt. Enucleatiót azonban a túlzott csonkítás és az általában csekély életkilátások miatt nem szabad végezni, hiszen a beteg sorsát nem ez a manifesztáció határozza meg. Ugyanakkor a hátralévő túlélési idő sokszor nem becsülhető meg, főleg emlőrákoknál akár éveket is jelenthet és ezalatt a beteg életminőségét a látóképesség döntően meghatározza. Ezért aktív onkoterápia szükséges. Ez külső sugárkezelés formájában célszerű, ill. igen kis kiterjedés esetén episcleralis plakkal, vagy TTT jön szóba. Ennek ellentmond a mind gyakrabban észlelt („megélt") bilaterális áttét, ezért az irodalomban egyre inkább a kétoldali külső sugárkezelést javasolják, palliatív céllal. Szemlencse kimélő módszer nem kötelező, ha a várható élettartam rövid, de ha ennek technikai feltételei adottak (pl. Schipper-féle retinoblastoma applikátor), akkor ajánlott. A sugárforrás ennek megfelelően vagy telekobalt vagy lineáris gyorsító (6 MV-x), a napi dózis 2 - 2,5 - 3 Gy, az összdózis a primer tumor szövettanától, kortól és az egyéb kezelésektől függően 40-50 Gy. (evid.:III)

TxNx M1(szem) Sugárkezelés (egy-, ill. kétoldali) + kemo-, ill. hormonterápia a primer tumornak megfelelően.

C.3.5. Recidívák kezelése

C.3.5.1. Lokális recidiva

Mind melanománál mind retinoblastománál, megelőző nem sebészi kezelést követő lokális recidíva esetén, annak kiterjedésétől függően a még lehetséges konzervatív kezelés ismétlése, más nem sebészi kezeléssel való kombinálása, vagy enucleatio jön szóba. Ha a recidíva az orbitába terjed, exenteratio és kemo-, sugárterápia javasolt.

C.3.5.2. Regionalis nyirokcsomóáttét

Intraocularis daganatok esetén csak akkor keletkezhet, ha a tumor a sclerát áttörve a conjunctivát infiltrálja, ill. az orbitába terjed. Ezesetben nyaki dissectio és kemo-, sugárterápia javasolt.

C.3.5.3. A távoli áttét kezelése

Melanoma leginkább májáttétet adhat, de előfordulhat tüdő-, csont- és agyi metastasis is. Retinoblastoma az első 5 évben disszeminálódhat leginkább (egy- és kétoldali egyformán!), viszont 5 év után második daganatok léphetnek fel, s ez már sokkal gyakoribb azoknál, akiknél germinális mutáció keletkezett.
Solitaer metastasis esetén műtét + szisztémás kezelés, egyéb esetben esetleg műtét + radio-, kemoterápia választandó.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

C.3.5.4. Második tumorok

Mióta a retinoblastoma kezelési eredményei számottevően javultak, a betegek életét többé nem maga a retinoblastoma, hanem legtöbbször egy második, non-ocularis tumor veszélyeztetheti. Ennek fellépte szignifikánsan gyakoribb az örökletes formákban, a genetikusan meglévő hajlam miatt. Kétoldali retinoblastoma hosszú túlélői között így a kockázat magas. Ennek oka azonban nem csak a kezelésekkel kapcsolatos, hiszen azoknál is több, mint 50%-ban fellép, akik sugárkezelést nem kaptak. Ugyanakkor ez a valószínűség 90% fölé emelkedik azoknál akik besugárzásban részesültek. A legtöbbször a második tumor osteosarcoma, leginkább az irradiált régióban lép fel, általában 30 éven belül. Valószínű, hogy a germinális mutáció okozta hajlam sugárkezelés után rövidebb latenciaidő után okozhat daganatindukciót és ezzel a második tumorok incidenciája növekszik. Megjegyzendő ezenkívül, hogy a kemoterápiás kezeléseknek is van második tumort indukáló hatása. Ezzel tisztában kell lennie az orvosnak és a szülőknek egyaránt, a terápiás terv meghatározásakor.

D/ Szemüreg daganatok ellátása

D.I. Alapvető megfontolások

D.1. Általános elvek

Tekintettel arra, hogy a szemüreg daganatai ritkán fordulnak elő és műtétei speciális jártasságot igényelnek, célszerű a betegeket olyan centrumba irányítani, ahol az orbitadiagnosztikában és sebészetben megfelelő gyakorlattal rendelkeznek. Az orbita-daganatok kezelése komplex feladat, jó együttműködés szükséges a képalkotó vizsgálatokban jártas neuroradiológus, orbitasebész, orbita-betegségekhez értő patológus és onkoradiológus szakemberek között. Orbitát is érintő, szekunder tumorok műtéteinél a társszakmák (fül-orr-gégész, idegsebész, plasztikai sebész) bevonása, malignus betegségek kezelésében onkológus team részvétele elengedhetetlen. A kezelés fontos része a beteg megfelelő felvilágosítása és kooperációja.
A felnőttkor leggyakoribb malignus orbitadaganatai a könnymirigy adenoid-cysticus carcinomája, a malignus lymphomák, különböző mesenchymalis tumorok, meningeomák és metastaticus tumorok.
Gyermekkorban a primer orbitális tumorok (rhabdomyosarcoma, leukemia/lymphoma) mellett viszonylag gyakoriak a metasztatikus orbita daganatok is (pl. neuroblastoma, Wilms tumor, Ewing sarcoma).
A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozásokat végző osztályokon célszerű folytatni: szemészeti, szemüreg-idegsebészeti profilú, oftalmoneurológiai, gyermekonkológiai, onkoradiológiai osztályok.
A terápiás terv kidolgozásánál a következő szempontokat kell figyelembe venni.

D.1.1. Kiindulási hely

A klinikai tünetek a daganat kiindulási helyére utalnak. A szemgolyót lefelé diszlokálja az orbita felső részében elhelyezkedő tumor, míg a könnymirigy tumorai lefelé-medial felé mozdítják el. Az intraconalis (az izomconuson belüli) folyamatok axialis proptosist okoznak.

D.1.2. A primer tumor terjedési törvényszerűségei

Terjedhet a szemhéj felé (lymphoma), a conjunctiva alá (rhabdomyosarcoma), csontdestrukciót okozva, illetve intracranialisan (könnymirigytumorok, opticus meningeoma), csontusuratio által a maxilla vagy az ethmoidalis rostasejtrendszer felé.

D.1.3. A metasztatizálás törvényszerűségei

Könnymirigy adenocystikus carcinoma, lymphoma: limfogén úton a praeauricularis, submandibularis nyirokcsomók felé. Sarcoma, adenoid-cystikus carcinoma: hematogén úton a tüdő, máj felé.

D.1.4. Főbb szövettani típusok

D.1.4.1. Könnymirigy adenoid-cysticus carcinoma

Öt hisztopatológiai típusa ismert, leggyakoribb a cribriformis, legrosszabb indulatú a basaloid szolid típusú.

D.1.4.2. Sarcomák

Rhabdomyosarcoma a gyermekkori rákok 5%-át teszi ki, ezek 10%-a orbitalis lokalizációjú: mesenchymalis eredetű tumor, három szubtípusa ismert: embryonalis, alveolaris és pleomorph. Az embryonalis leggyakoribb, az alveolaris a legagresszívebb típus.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

D.1.4.3. Lymphoid tumorok

Többségében non-Hodgkin, B-sejtes-lymphoma, ritkán (AIDS kapcsán) T-sejtes-lymphoma is előfordul. Lehet általános megbetegedés részjelensége, vagy extranodalis lokalizációjú tumor, elsősorban a könnymirigyből kiinduló MALT lymphoma.

D.1.5. Várható biológiai viselkedést befolyásoló tényezők - TNM klasszifikáció

A biológiai viselkedést alapvetően meghatározza a daganat szövettani típusa. A tumor lokalizációja, nagysága meghatározza a prognózist (funkcionális károsodás, látást, ill. életet veszélyeztető folyamat) és a terápiát. Alapvetően fontos még esetleges regionális vagy távoli áttétek megléte. Ezért a stádiumbeosztás lényeges.

TNM-klasszifikáció:

T/pT - primer tumor

TX Primer tumor nem ítélhető meg.
T0 Primer tumor jelenléte nem igazolható.

D.1.5.1. Orbita sarcoma - a klasszifikáció a csont- és lágyrészsarcomákra érvényes.

T1 Legnagyobb kiterjedésében 15 mm-es, vagy annál kisebb tumor.
T2 Legnagyobb kiterjedésében 15 mm-nél nagyobb tumor.
T3 Bármilyen nagyságú tumor, mely diffúzan beszűri az orbitalis szöveteket és/vagy az orbita csontos falát.
T4 A tumor az orbitán túlra terjed a szomszédos mellüregekre és/vagy a koponyaüregbe.

D.1.5.2. Könnymirigy carcinoma

T1 A tumor legnagyobb átmérője 2,5 cm vagy kevesebb, és a könnymirigyek területén belül helyezkedik el.
T2 A tumor legnagyobb kiterjedésében 2,5 cm vagy annál kisebb, infiltrálja a fossa glandulae lacrimalis csonthártyáját.
T3 A tumor legnagyobb kiterjedésében 2,5 cm-nél nagyobb, de 5cm-nél nem nagyobb.
T3a A tumor a könnymirigyre korlátozódik.
T3b A tumor infiltrálja a fossa glandulae lacrimalis csonthártyáját.
T4 A tumor legnagyobb átmérője 5 cm-nél nagyobb.
T4a A tumor infiltrálja az orbita lágyrészeit, a n. opticust vagy a szemgolyót, csontinfiltráció nélkül.
T4b A tumor infiltrálja az orbita lágyrészeit, a n. opticust vagy a szemgolyót, csontinfiltrációval.

D.II. Diagnosztikai teendők

D.2.1. Diagnosztikai algoritmus a kivizsgálás során - Staging vizsgálatok

Az orbitalis betegségek, daganatok vezető tünete a proptosis (exophthalmus).
Az anamnesztikus adatok közül lényeges a betegség időbeli lefolyása. Míg felnőttkorban a heveny kezdeti tünetek gyulladásos folyamatra utalnak, gyermekkorban az akut kezdet elsősorban malignitás (pl. rhabdomyosarcoma) mellett szól. Lassan kialakuló fájdalmatlan duzzanat lymphoproliferativ betegségre gyanús, ha ugyanezt fájdalom kíséri, könnymirigy carcinoma vetődik fel.
A részletes szemészeti vizsgálatnak (Hertel-érték, látótér, szemmozgások, pupilla, fundus) ki kell terjednie a tapintási leletre, a fizikális vizsgálat magába foglalja a reginonális nyirokcsomókat is. A képalkotó vizsgálatok közül elsősorban a CT jön szóba (csontstruktúrák megítélése miatt), UH és MRI vizsgálat kiegészítésképpen végezhető.
A diagnózishoz rendszerint biopsia végzése szükséges (l. 3.1.)
Szisztémás betegség kizárása érdekében, különösen lymphománál, staging vizsgálatok végzendők. (evid.: II)

D.2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során - Restaging

Az alapbetegségtől függő gyakorisággal kell az onkológus teamnek a beteget követnie. Kontroll-vizsgálat az első évben háromhavonta, majd félévente, három év után legalább évente ajánlott. Recidíva gyanúja vagy progresszió esetén a fenti vizsgálatok ismétlendők, adott esetben rebiopsia.

D.III. A kezelés általános elvei

A legjobb az egyes kezelési módokat kombinálni, lehetőleg makroszkóposan teljes tumoreltávolításra törekedni és a részletes szövettani leírás birtokában, ha szükséges, további aktív onkoterápiát alkalmazni. Ha a tumor nem távolítható el

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

teljesen, akkor is az előző algoritmus javasolható. Klinikailag és radiomorfológiailag egyértelműen lymphomának imponáló elváltozásból elegendő a biopsia, majd a hisztológiai verifikáció után radio/kemoterápia végzendő.
A műtéti beavatkozás megtervezése a helyes klinikai diagnózisra épül. A klinikai tünetek és a képalkotó vizsgálatok alapján feltételezett, szövettani vizsgálattal igazolt malignus orbitadaganatoknál a műtéti tervet egyedi elbírálás alapján határozzuk meg. A műtéthez fagyasztott metszet készítésének lehetősége, és a beteg előzetes beleegyezése szükséges az esetleges csonkító műtét, az orbita exenteratio végzéséhez. (evid.: II)

D.3.1. A sebészi beavatkozások főbb típusai

D.3.1.1. Biopszia

Rendszerint diagnosztikus célból történik lymphomák, malignus tumorok, metastasisok, gyermekkori rhabdomyosarcoma gyanújánál. Könnymirigy pleomorph adenomára gyanús esetben tilos biopsia végzése. Nem felszínes, az orbita mélyebb rétegeiben elhelyezkedő daganatoknál a biopsia is csak orbitotomiából végezhető el.
Per continuitatem az orbitába terjedő tumorok esetén gyermekkorban neoadjuváns kezelés javasolt.

D.3.1.2. Orbitotomia

A műtéti behatolás megválasztása a daganat elhelyezkedésétől és kiterjedésétől függ.
- Lateralis orbitotomia /Krölein-műtét/: a lateralis csontos orbitafal elvételével történik. Ez a leggyakrabban végzett műtét. Alkalmas a lateralisan elhelyezkedő, valamint az orbitacsúcsba is terjedő tumorok eltávolítására.
- Elülső orbitotomia: történhet medialis, felső vagy alsó behatolásból, mely az orbita csontos pereménél a szemhéjakon át történik.
- Transcranialis orbitotomia: javasolt koponyából orbitába, vagy orbitából koponyába terjedő, orbitacsúcsban elhelyezkedő, ill. a csontból kiinduló daganatok esetén.
- Orbitotomia az orrmelléküregek külső feltárásával: melléküregekből orbitába terjedő szekunder tumorok, vagy orbitából melléküregekbe hatoló daganatok műtéteinél javasolt.

D.3.1.3. Orbita exenteratio

Ez a szemüreg tartalmának eltávolítását jelenti. Szövettanilag igazolt, primer malignus orbita tumor radikális eltávolítása. Nem indokolt ez a műtét, ha a daganat a koponya bázis csontjait már destruálta, vagy olyan mértékben meghaladja az orbita határait, hogy a csonkító műtéttől a beteg gyógyulása nem remélhető. Szükség esetén az üreg fedése plasztikai sebész segítségével történik.

D.3.2. Sugárkezelés

A céltérfogat változatossága miatt a feladat sokrétű. Általánosságban elmondható, hogy legtöbbször az egész orbitát kezelni kell, mégis számos esetben lehet a sugárkezelés lencsekímélő. Ennek érdekében kombinálható az elektron- és foton-sugárkezelés, és alkalmazhatunk takarásokat. Ajánlatos a beteg rögzítése individuális fejrögzítő maszkkal, és lehetőleg minden esetben CT/MR alapján történő 2D/3D számítógépes besugárzástervezés, valamint szimulátoros lokalizálás.
- Elektronbesugárzás a szemlencse takarásával végezhető (12 mm átmérőjű, 20 mm magas alumíniumblokkal, melyet műanyag kontaktlencsére vagy az applikátor végéhez rögzíthetünk).
- Fotonbesugárzás a fősugár mentén egyenes D-alakú, minimális félárnyékot biztosító blokkokkal („split-beam”), döntött mezőkkel történhet. Az a-p sugárirányú mezőknél függesztett, 9 cm magas ólom lencsevédő-takarás („hanging-block”) használható.
  Amennyiben a szemlencse a céltérfogat ellátása során nem védhető, általában legjobb a két döntött, ékelt mező /wedged pair/ alkalmazása.
  Általában konvencionális frakcionálás használatos, napi 2-2,5 (ritkán 3) Gy. Lymphomáknál a malignitási fok szerint 30-36-40 Gy, primer vagy metastaticus carcinomáknál 50-55 Gy, adenoid cysticus carcinománál és melanománál 55-Gy. Enucleatiót vagy exenteratiót követően 50 Gy az összgócdózis. (evid.:II)

D.3.3. Kemoterápia

Elsősorban lymphomák és orbitális metastasisok kombinált kezelésében lehet szerepe. Szóba jön még primer orbita tumor disszeminációja (pl. könnymirigy adenoid cysticus carcinoma pulmonalis metastasisai) esetén.

D.3.4. Primer kezelés

D.3.4.1. Per continuitatem orbitába terjedő tumorok

- Orrmelléküregekből az orbitába terjedő daganatok kezelése megegyezik az „Orr- és orrmelléküreg daganatok” c. fejezetnél leírtakkal. A sebészi kezelés a tumor lehetőleg radikális eltávolításából áll, melyet posztoperatív sugárkezelés (50-60 Gy) és szükség esetén kemoterápia követ. Exenteratio végzése a tumor nagy kiterjedése miatt csak ritkán indikált.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- Koponyából orbitába terjedő daganatok esetén idegsebész és orbitasebész a fagyasztott metszet eredményétől függően lehetőleg radikális eltávolításra törekszik, bár ez rendszerint nem érhető el. A műtét után általában 50-55 Gy irradiáció szükséges.
- Szemgolyóból orbitába törő tumorok (melanoma, retinoblastoma) esetén, amennyiben staging vizsgálatok negatívak, radikális orbita exenteratio indokolt, posztoperatív radio/kemoterápiával.
- Szemhéjakból orbitába infiltráló tumorok esetén is javasolt lehet az exenteratio, egyedi elbírálás szerint. A basaliomáknál a csonkító műtét végzése előtt primer irradiáció megkísérelhető, hiszen ezek általában sugárérzékeny daganatok.

D.3.4.2. Orbita sarcoma

A gyermekkor leggyakoribb primer malignus orbita daganata. Kezelésében döntő változás következett be a 70-es évek közepétől alkalmazott új kemoterápiás szerek alkalmazása óta. Az orbita exenteratiót felváltotta a kombinált kezelés: biopszia vagy in toto eltávolítás utáni kemoterápia (CWS protokoll) és irradiáció, 36-50 Gy, 1,8-2 Gy/fr (a gyermek korától és a kemoterápia dózisától függően). (evid.: II)

D.3.4.3. Könnymirigy adenocarcinoma

T1-3 A tumor, a környező lágyrészek és csont radikális en-bloc rezekciója lateralis orbitotomiából, majd posztoperatív sugárkezelés (50 Gy elektron-foton kombinált besugárzás).
T4 Fagyasztott metszet alapján orbita exenteratio a laterális és felső csontos fal elvételével, majd posztoperatív irradiáció (50 Gy elektron sugárkezelés).
Ha exenteratio kontraindikált, csökkentettebb radikalitású műtét, majd 55-60 Gy kombinált foton/elektron sugárkezelés.

A könnymirigy carcinomákat a klinikai tünetek és képalkotó vizsgálatok alapján el kell különíteni a benignus pleomorph adenomától. Ez utóbbinál biopsiát végezni nem szabad, mert a tok megnyitása előidézheti a későbbi recidívát, ami a folyamat malignizálódásához vezethet. A könnymirigy-daganatok a csontos orbitafalhoz hozzáfekszenek, hamar infiltrálják a csontot, még akkor is, ha ennek radiológiai jelei még nem nyilvánvalók. Ezért gyakori a recidíva és a prognózis rossz. Cranio-orbitalis radikális rezekció sem csökkenti a recidívák számát.

D.3.4.4. Orbita lymphomák

Biopsia, vagy fagyasztott metszet alapján szubtotális tumor resectio, majd definitív, ill. posztoperatív sugárkezelés a helyes eljárás (30-40 Gy, 2 Gy/fr.), hisztológiai grade szerint szisztémás kemoterápiával. (evid.: II)

D.3.4.5. Meningeoma

Rendszerint jóindulatú daganat, mely a n. opticus hüvelyéből indul ki, de intracranialis basis meningeomák és en-plaque meningeomák is beterjedhetnek az orbitába. Biológiailag semimalignusak, az intracranialis terjedés lehetősége és látóideget komprimáló veszélyük miatt.
Opticus hüvely meningeoma: Radikális eltávolítása látásvesztéssel jár, ezért kezelése:
- Obszerváció: ha a beteg jól lát és a tumor nem progrediál.
- Teljes tumoreltávolítás a látóideggel együtt (laterális vagy transcranialis orbitotomiából): ha a beteg nem lát és a tumor progrediál.
- Részleges tumoreltávolítás a látóideg megőrzésével (lokalizációtól függő orbitotomiából): tumor progresszió esetén, ha a látást veszélyezteti, nagyfokú exophthalmust okoz.
- Irradiatio: orbitacsúcsban lévő, progrediáló, látást veszélyeztető daganat esetén műtét nélkül is szóba jön (54 Gy, 1,8-2 Gy/fr), az eredmény néha csak a progresszió megfékezése, de regresszió is elérhető, csak a teljes hatás sokszor csak 8-12 hónap elteltével alakul ki. (evid.: III)

D.3.4.6. Orbitális metastasisok

Az orbitadaganatok kb. 10%-a metastasis. Felnőtt korban a carcinoma metastasis (emlő, tüdő, prosztata, gyomor-béltraktus, vese, pajzsmirigyrákok), gyermekkorban a neuroblastoma metastasis a leggyakoribb. Kezelésük:
- Solitaer metastasis esetén műtét és/vagy sugárkezelés (45-55 Gy, 2-2,5-3 Gy/fr.) és az alapbetegségnek megfelelő szisztémás kezelés.
- Multiplex metastasisok esetén biopsia és/vagy sugárkezelés (45-55 Gy, 2-2,5-3 Gy/fr.) és a beteg állapotától és a szövettantól függően kemoterápia. (evid.: II)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

D.3.5. Recidívák kezelése

D.3.5.1. Lokális recidiva

D.3.5.1.1. Per continuitatem orbitába terjedő tumorok
Operábilis recidíva esetén reoperáció és sugárkezelés a még lehetséges dózisig. Inoperabilitás esetén biopszia és/vagy sugárkezelés, ill. a szövettantól függően kemoterápia. , az előzetes kezelésektől függően.
D.3.5.1.2. Orbita sarcomák
Az első recidívát ismételt kombinált kezeléssel kell ellátni (kemoterápia és irradiatio). Második recidívánál orbita exenteratio és lehetőség szerint radio-, kemoterápia.
D.3.5.1.3. Könnymirigy adenocarcinoma
Recidivájakor operabilitás esetén orbita exenteratio a csontos fal elvételével és a lehetőség szerinti sugárkezelés.
D.3.5.1.4. Orbita lymphomák
Lokális kiújulásánál újabb besugárzás és/vagy kemoterápiás kezelés kell.
D.3.5.1.5. Meningeoma
Ismételt recidivái szövettanilag malignizálódást mutathatnak, ezért műtét és sugárkezelés választandó.

D.3.5.2. Regionális nyirokcsomóáttét

Funkcionális vagy radikális nyaki dissectio és/vagy sugárkezelés (45-50 Gy, 2-2,5 Gy/fr), a szövettani eredménytől függően adjuváns kemoterápia.

D.3.5.3. A távoli áttét kezelése

Az alapbetegségnek megfelelő szisztémás kezelés mellett, vezető panaszt okozó (életminőséget jelentősen befolyásoló) manifesztációra, ill. bulky daganatra kiegészítő palliatív sugárkezelés.

IV. Rehabilitáció

A látószerv rosszindulatú daganatai által okozott, illetve az aktív gyógykezelés következményeként kialakuló általános állapotromlás, illetve az esetenként maradandó szervi kérosodások rehabilitációja lényegében az aktív (primer) terápiák választásával egyidőben kezdődik és halad a betegkövetés folyamatában. Sokrétű speciális teendőit külön irányelvek foglalják össze.

V. Gondozás

Szemhéj daganatok: lásd A.2.2. Diagnosztikai algoritmus a betegkövetés során
Kötőhártya daganatok: lásd: B.2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során
Szemgolyó daganatok: lásd: C.2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során
Szemüreg daganatok: lásd: D.2.2. Diagnosztikus algoritmus a betegkövetés során

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét" elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Szemhéj daganatok

1. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT and al.: Chemotherapy for eye cancer. Surv Ophthalmol 2001; 45: 416-444
2. Sagerman R.H., Alberti W.E. (eds.): Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors /2nd Revised Edition/
3. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2003.
4. Bajcsay A.: A szem és az orbita (in: Sugártherápia, szerk. Németh György) Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001.
5. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC Jr, Shields CL.: Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. Surv Ophthalmol. 2005 Mar-Apr;50(2):103-22. Review.
6. Soysal HG, Markoç F.: Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region. Br J Ophthalmol. 2007 Mar;91(3):325-9.

Kötőhártya daganatok:

1. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT and al.: Chemotherapy for eye cancer. Surv Ophthalmol 2001; 45: 416-444
2. Sagerman R.H., Alberti W.E. (eds.): Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors /2nd Revised Edition/, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2003.
3. Bajcsay A.: A szem és az orbita (in: Sugártherápia, szerk. Németh György), Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001.
4. Sullivan TJ, Whitehead K, Williamson R, Grimes D, Schlect D, Brown I, Dickie G.: Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathologic study with statistical analysis of 69 patients. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2005 May;21(3):177-188.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Szemgolyó daganatok

1. Claudio PP, Tonini T, Giordano A: The retinoblastoma family: twins or distant cousins? Genome Biology 2002, 3 (9): 3012.1-3012.9
2. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: Initial mortality findings, COMS report No. 10. Am J Ophthalmol 1998; 125: 779-796
3. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). COMS report No. 15. Arch Ophthalmol 2001; 119: 670-676
4. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years. COMS report No. 16. Ophthalmology 2001; 108: 348-366
5. De Potter P, Shields CL, Shields JA et al.: The role of magnetic resonance imaging in children with intraocular tumors and simulating lesions. Ophthalmology 1996; 103: 1774-1783
6. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings, COMS report No 18. Arch Ophthalmol 2001; 119: 969-982
7. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P et al.: Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea. Ophthalmology 2000; 107: 1443-1449
8. Foss AJE, Alexander RA, Hungerford JL et al.: Reassessment of the PAS patterns in uveal melanoma. Br J Ophthalmol 1997; 81: 240-246
9. Foss AJE, Alexander RA, Jeffries LW et al.: Microvessel count predicts survival in uveal melanoma. Cancer Res 1996; 56: 2900-2903
10. Grostern RJ, Slusker Shternfeld I, Bacus SS and al.: Absence of type I estrogen receptors in choroidal melanoma: Analysis of COMS eyes. Am J Ophthalmol 2001; 131: 788-791
11. Helton WS: Ocular melanoma metastatic to the liver: the role of surgery in multimodality therapy. Annals of Surgical Oncology 2004; 11: 242-244
12. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D et al.: Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. Br J ophthalmol 1997; 18: 234-239
13. Lohman D, Scheffer H, Gaille B: Best practice guidelines for molecular analysis of retinoblastoma. EMQN 2002
14. McLean IW, Keefe KS, Burnier MN: Uveal melanoma: comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type and tumor size. Ophthalmology 1997; 104: 777-780
15. Mehaffey MG, Gardner LM, Folberg R: Distribution of prognostically importand vascular patterns across multiple levels in ciliary body and choroidal melanomas. Am J Ophthalmol 1998; 126: 373-378
16. Messmer EP, Fritze H, Mohr C and al. : Long-term treatment effects in patients with bilateral retinoblastomaI ocular and mid-facial findings. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 229: 309-314
17. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Keunen JEE: Transpupillariy thermotherapy. Results in 50 patients with choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1998; 116: 157-162
18. Paggi MG, Giordano A: Who is the boss in he retinoblastoma family? The point of view of Rb2/p130, the little brother. Cancer Research 2001, (61) 4651-4654
19. Puusaari I, Heikkonen J et Kivelä T: Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. Ophthalmology 2004; 111: 1768-1777
20. Puusaari I, Heikkonen J. Summanen P, et al.: Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. Ophthalmology 2003; 110: 2235-44
21. Rosset A, Zografos L, Coucke P and al.: Radiotherapy of choroidal metastases. Radiotherapy and Oncology 1998; 263-268
22. Scholes AGM, Damato BE, Nunn J et al.: Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 1008-1011
23. Shields CL, Cater J, Shields JA et al.: Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2002; 120: 933-940
24. Shields CL, Shields JA, Perez N et al.: Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases. Ophthalmology 2002; 109: 225-234
25. Singh A, Shields CL, Shields JA et al.: Uveal melanoma in young patients. Arch Ophthalmol 2000; 118: 918-923
26. Weinberg RA: The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell 1995; 81: 323-330
27. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT and al.: Chemotherapy for eye cancer. Surv Ophthalmol 2001; 45: 416-444
28. Zografos L.: Tumeurs intraoculaires, Masson, Paris 2002
29. Burr JM, Mitry E, Rachet B, Coleman MP: Survival from uveal melanoma in England and Wales 1986 to 2001. Ophthalmic Epidemiol. 2007, 14: 3-8.
30. Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, Conway RM.: Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis. Clin Experiment Ophthalmol. 2007 Aug;35(6):553-65. Review.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Szemüreg daganatok

1. Sagerman R.H., Alberti W.E. (eds.): Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors /2nd Revised Edition/
2. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2003.
3. Bajcsay A.: A szem és az orbita (in: Sugártherápia, szerk. Németh György) Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001.
4. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT and al.: Chemotherapy for eye cancer. Surv Ophthalmol 2001; 45: 416-4445.
5. Ahmad SM, Esmaeli B.: Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. Curr Opin Ophthalmol. 2007 Sep;18(5):405-13.
6. Bernardini FP, Bazzan M.: Lymphoproliferative disease of the orbit. Curr Opin Ophthalmol. 2007 Sep;18(5):398-401. Review.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

„IV szintű / D kategóriájú” ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a szeméremtest daganatok ellátásáról

Készítette: *A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A szeméremtestrák ellátási folyamatának leírása

1. Általános elvek

Az ellátásra vonatkozó ajánlások elkészítéséhez kiterjedt, kontrollált, randomizált, kettős vak vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, csak jól tervezett, nem experimentális feltételek között végzett vizsgálatok, ezért az irányelvekben leírtak evidencia szintje IIb-III. Az ajánlás szakmai konszenzus eredménye, amely a kidolgozásban részt vevő szakterületek egyetértésén alapszik, magába foglalva az irodalmi ajánlásokat és a részt vevők klinikai tapasztalatait.

A szeméremtestrák a női nemi szervek rosszindulatú daganatainak 4%-át képviseli.

Az átlagéletkor növekedésével ezen elhelyezkedésű rák incidenciájának jelentős növekedésével lehet számolni. A Magyar Rákregiszter adatai szerint a szeméremtest daganatainak morbiditása 1994-ben 122, 2005-ben viszont 205 volt. A protokoll a primer szeméremtest-daganatok 90-95%-át kitevő laphámrákkal foglalkozik. A továbbiakban részletezett kezelési formák erre a daganatra vonatkoznak. Az egyéb, ritkább, más szövettani szerkezetű - TNM-be nem besorolható - rosszindulatú daganatokat, amennyiben azok terápiája eltérő, esetenként említjük meg.

A diagnosztika és terápia előfeltétele a betegek kielégítő általános állapota és együttműködése, valamint a beteg beleegyezése.

A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozást végző osztály folytatja:

- nőgyógyászati osztály,
- sugárterápiás osztály
- kemoterápiás osztály - (palliatív kezelés után)

A kezelési terv felállításánál a következőket kell figyelembe venni.

1.1. Kiindulási hely

Lokalizáció gyakoriság	*%*
nagyajak	20%
kisajak	18%
több gócból kiinduló	20%
középvonal (csikló, gáttáj)	42%

(Országos Onkológiai Intézet adatai)

1.2. Szövettani típus

1.2.1. Vulvaris intraepithelialis neoplasia (VIN, dysplasia és in situ carcinoma)

A Humán Papilloma Virus szerepe bizonyított. Leggyakrabban a HPV-16 mutatható ki. Száma jelentősen emelkedett és előfordulása a fiatalabb korosztályban egyre gyakoribb. Gyakran multifocalis.

1.2.1.1. VIN fokozatai

VIN I. *Enyhe dysplasia.* Az elváltozás a hám basalis harmadára korlátozódik.
A lapos condyloma is ebbe a kategóriába sorolható, mivel a biológiai különbség a VIN I. és lapos a condyloma között nem ismert, a morfológiai elkülönítés pedig nem megbízható.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VIN II. *Közepes fokú vagy mérsékelt dysplasia.* A folyamat a hám basalis kétharmadára lokalizált.
VIN III. *Súlyos dysplasia és in situ carcinoma.* A hám teljes vastagságában kifejezett atípia van, invasio nincs. Rákmegelőző állapot.

A VIN II-ben és III-ban atípusos mitosisok is jelen vannak még a felszínhez közeli részeken is. Hiányuk megkérdőjelezi a VIN II-III. diagnózis helyességét.

1.2.1.2. A VIN hisztológiai altípusai

A mag mérete és pleomorphismusa alapján különíthetők el.

- *Basaloid típus:* kis, relatíve uniform sejtek jellemzik, sötétre festődő maggal, atípusos mitosisokkal.
- *Condylomatosus típus:* nagyobb sejtek nagyobb fokú pleomorphismussal, atípusos mitosisokkal
- *Jól differenciált típus:* nagy sejtek jellemzik világos maggal, prominens nucleolusszal. A cytoplasma bőséges, eosinophil. Laphám hyperplasiára hasonlít atípiával.

Általában VIN III-hoz sorolandók.

1.2.2. Laphámrák

A malignus vulva tumorok legnagyobb része laphámrák.

Az érintett korcsoportok szerint bizonyos különbség észlelhető, mind az etiológiai faktorok, mind a szöveti típusok tekintetében.

Fiatalabb korcsoport (átlag életkor: 55 év) rákja:

HPV fertőzöttség kb. 75%-ban kimutatható. Gyakori az egyidejű cervicalis neoplasia. Szöveti típus: basaloid vagy condylomatosus. Az invasív tumor mellett VIN található. A betegek általában erős dohányosok.

Idős korosztály (átlag életkor: 77 év) rákja: vulvaris dermatosis (lichen sclerosus) előzi meg, nincs VIN és HPV-fertőzöttség, a dohányzás sem jellemző. A szöveti típus: jól differenciált laphámrák.

A prognózis megítélése és a terápiás teendők meghatározása szempontjából fontos adatokat kell szolgáltatni a *szövettani leletnek,* melyek a következők:

- tumor átmérője,
- tumor vastagsága metszetben meghatározva mm-ben kifejezve,
- az invasio (infiltratio) mélysége mm-ben,
- érbetörés jelenléte vagy hiánya,
- szövettani grade (differenciáltság foka),
- regionalis nyirokcsomó érintettsége (kiterjesztett műtét esetében).

1.2.2.1. Típusai az invasio mértéke alapján

Superficialisan invazív laphámrák (Ia stádium)

Kritériuma: átmérő maximum 2 cm, invasio mélysége 1 mm.

Ha az invasio sorozatmetszetekben is kérdéses, nem diagnosztizálható invasióként.

Invazív laphámrák

Makroszkópos típusai: exophyticus papillomatosus
endophyticus, fekély formájában jelentkező

Szövettani grading a differenciálatlan kis sejtek mennyisége alapján adható meg.

Grade I	nincsenek differenciálatlan sejtek
Grade II	a tumorszövet felénél kevesebb a rosszul differenciált rész aránya
Grade III	a rosszul differenciált komponens a tumorszövet felét, vagy ennél nagyobb részét teszi ki.

1.2.2.2. Szövettani altípusok

(A laphámrák szokványos (NOS) típusán kívül.)

- *Basaloid carcinoma*
  Előfordulása a fiatalabb korosztályra jellemző. Nem ritkán társul cervicalis és vaginalis carcinomával. Prognózisa a szokványos laphámrákhoz hasonló.
- *Condylomatosus carcinoma*
  Szintén a fiatalabb korcsoport tumora. Condyloma acuminatum talaján alakulhat ki, szöveti képében is vannak hasonlóságok. Prognózisát tekintve a verrucosus carcinoma és szokványos laphámrák között foglal helyet.
- *Verrucosus carcinoma*
  Magasan differenciált laphámrák. Lokális recidívára hajlamos, de a nyirokcsomó-áttét extrém ritka. Prognózis jó.
- *Óriássejtes carcinoma*
  Ritka, rossz prognózisú variáns.
- *Orsósejtes laphámrák*
  Sarcomához hasonló megjelenésű carcinoma.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- *Acantholyticus (adenoid) laphámrák*
  A pseudoglandularis struktúra nem prognózist befolyásoló tényező.
- *Lymphoepithelioma-szerű carcinoma*
  Ritka.
- *Basalis sejtes carcinoma (basalioma)*
  A bőr basaliomájával azonos szövettani szerkezetű, a vulván ritka. Csak a metatypicus (basosquamosus) forma agresszív.

1.2.3. Adenocarcinoma

Ritka. Bartholin-mirigyből, vagy bőrfüggelékből indul ki.

1.2.4. Paget-kór

A vulván speciális intraepithelialis, in situ carcinomaként osztályozható, amely invazívvá alakulhat. Kb. 10-%-ban adenocarcinoma van az alatta lévő szövetben, amely a Bartholin-mirigyből, vagy bőrfüggelékekből indul ki. Társulhat emlőcarcinomával is.

Az in situ Paget-kór prognózisa jó. Ha egyéb carcinomához társul, az határozza meg a betegség kimenetelét.

1.2.5. Sarcomák

Szöveti képük és prognózisuk nem különbözik lényegesen az egyéb lokalizációban előfoduló sarcomákétól, relatíve ritkák. Leggyakoribb a *leiomyosarcoma.*

A *rhabdomyosarcoma* gyermek- és fiatalkorban fordul elő.

A *Kaposi-sarcoma* - a szerzett immunhiány szindróma (AIDS) elterjedése miatt - fokozódó jelentőségére kell felhívni a figyelmet, bár a vulvára való lokalizálódása ritka.

1.2.6. Egyéb primer tumorok

Ezek között a *malignus melanoma* jelentősége kiemelkedő fontosságú, relatív gyakorisága (az összes malignus vulva tumorok 9%-a) és rossz prognózisa miatt. Nodularis, felszínesen terjedő és lentiginosus formája egyaránt előfordul.

A clitoris melanomája kifejezetten rossz prognózisú, egyebekben a mélységi kiterjedés (Clark, Breslow) mértéke korrelál a prognózissal.

1.2.7. Áttéti tumorok

A vulvatumorok 8%-a metastasis. Leggyakoribb forrás a cervixrák, de az endometrium, húgyhólyag, urethra, vese, gyomor, petefészek, emlő, tüdő eredetű áttétek is előfodulnak.

1.3. Várható biológiai viselkedés

1.3.1. A daganat makroszkópos kiterjedése a helyi és távoli metastasisok léte és mérete, kiindulási hely szerint változik

TNM klinikai klasszifikáció (csak rákok esetén érvényes, FIGO és TNM beosztás megegyezik)

T	primer tumor
TX	primer tumor nem ítélhető meg
T0	tumorra nincs gyanú
Tis	carcinoma in situ

TNM	**FIGO**	
T primer tumor		
Tis	**0**	carcinoma in situ
T1	**Ia**	átmérője < 2 cm, az invasio mélysége nem haladja meg az 1 mm-t, (mikroinvazív rák).
	Ib	átmérője 2 cm-nél kisebb, az invázió mélysége az 1 mm-t meghaladja
T2	**II**	átmérője > 2 cm
T3	**III**	a daganat ráterjed a húgycsőre, és/vagy a hüvelybe, és/vagy a gátra, és/vagy a végbélnyílásra, egyoldali inguinalis metastasis bizonyított
T4	**IVa**	a daganat ráterjed a végbél és/vagy a hólyag nyálkahártyájára, a húgycső felső szakaszának nyálkahártyájára, és/vagy a medencecsonthoz rögzített, kétoldali inguinalis metastasis bizonyított
	IVb	távoli áttét, hasi nyirokcsomó pozitivitás

TNM	**FIGO**	
N nyirokcsomó státusz		
NX		nem értékelhető
N0		Nyirokcsomóáttét nincs
N1		egyoldali lágyéki-combi nyirokcsomóáttét
N2		a kétoldali lágyéki-combi nyirokcsomóáttét

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

M távoli áttét

MX	nem értékelhető
M0	távoli áttét nincs
M1	távoli áttét (medencei nyirokcsomó áttét M1-nek számít)

Klinikai stádium (FIGO, TNM)

FIGO	TNM		
0	Tis	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IVa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	Nbárm	M0
IVb	Tbárm	Nbárm	M1

1.3.2. A primer tumor makroszkópos megjelenési formái, és terjedésének irányai

Makroszkópos megjelenési formái:

a) felszínes carcinoma (5-14%)
b) exophyticus rák (40%)
   - exophyticus csomós
   - exophyticus papillomatosus
c) endophyticus (45%)
   - endophyticus csomós (ritka)
   - endophyticus kifekélyesedett (gyakori)

Terjedésének irányai:

Terjedésére általánosságban az a jellemző, hogy sokirányú. Direkt úton és a nyirokutakon keresztül terjed a leggyakrabban. Direkt úton intracutan és a laza bőr alatti kötőszövetekben terjed. A terjedés a medencecsontig haladhat előre.

1.3.3. A metasztatizálódás irányai

A bőséges nyirokérhálózat miatt a nyirokutakon való terjedése többirányú. A nyirokcsomókba történő áttétképződést a daganat nagysága, lokalizációja, az invasio mélysége és a daganat szövettani (típusa) érettsége befolyásolja.

Típusos terjedési irányok:

a) Inguinalis és femoralis (superficiális) nyirokcsomók.
b) Cloquet- vagy Rosenmüller-nyirokcsomó (femoralis csatornában)
c) Kismedencei nyirokcsomók art.iliaca ext., fossa obturator, art.hypogastrica mentén, illetve ezek fölé való terjedés.

A középvonalban elhelyezkedő tumorok mindkét oldali nyirokcsomóláncba adhatnak áttétet.

Az egyoldali lateralisan elhelyezkedő daganatok az esetek többségében az azonos oldali nyirokcsomókba adnak áttétet. Negativitásuk esetén ellenoldali nyirokcsomóáttét nincs.

1.4. Szövettani malignitási fok

A szövettani differenciáltság fokától, az invasio mélységétől és az érrések beszűrtségétől, vagy érintettségétől függ. A tumorok többsége magas, vagy közepes fokban differenciált. Gradingje megegyezik az egyéb laphámrákokéval. Prognózisára jellemző, hogy a fentiektől függően 20-90% között számolnak be az 5 éves túlélésről. Vulva tumorok esetén az említett szempontok szerint megadott részletes szövettani diagnózis prognosztikai értékű (l. 6.2.).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai teendők

2.1. Diagnosztikus teendők a kivizsgálás során

2.1.1. Anamnézis

Szülészeti-nőgyógyászati kórelőzmény: első és utolsó menses, szülés szám, vetélések száma, hormonális kezelés, rákszűrés, előzetes műtétek
- dohányzás,
- alkoholfogyasztás,
- szexuális élet,
- HPV-fertőzöttségre utaló adatok,
- mosószerek használata, tisztálkodási szokások,
- hajlamosító tényezők.

2.1.2. Fizikális vizsgálat
- a daganat áttapintása,
- környéki nyirokcsomók áttapintása,
- bimanuális és rectovaginalis vizsgálat,
- kolposzkópos vizsgálat,
- cervix citológia és kontakt citológia a tumorról,
- fotódokumentáció.

2.1.3. Képalkotó diagnosztikai vizsgálat

Kismedencei CT/MRI szükséges a tumor terjedésének vizsgálatára, főleg, ha a hasi nyirokcsomólánc érintettségének gyanúja áll fenn. Az inguino-femoralis nyirok régió vizsgálatára UH javasolt.
Távoli áttét keresése esetén PET CT indokolt.

2.1.4. Aspirációs citológia

Az inguinális nyirokcsomók citológiai vizsgálata a műtéti tervet befolyásolhatja (főleg kicsi, egyoldali tumorok esetében; idős, rossz általános állapotú betegekben).

2.1.5. Egyéb képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

A csontra való terjedést a csontszcintigráfia és a hagyományos röntgen felvétel megmutathatja, de legpontosabb eredmény az MR vizsgálattól várható csont vonatkozásában is.
A mellkas rutin szerű követése történhet röntgen felvétellel, de előrehaladott tumor stádiumnál, ha a tüdő metasztázis valószínűsége nagyobb, CT javasolt.

2.1.6. Patológiai vizsgálatok

2.1.6.1. Műtét előtti szövettani vizsgálat

Műtét előtt a daganatot minden esetben indokolt szövettanilag igazolni. Kivételt képezhet olyan kicsi daganat, amelyet műtét közben ép széllel tudunk eltávolítani és fagyasztásos szövettani vizsgálat dönti el a műtét további kiterjesztését. Célszerű az őrszem nyirokcsomó föltérképezése előzetes izotóp alkalmazásával és a műtét előtti patentkék kombinációjával, intraoperatív gammaszonda műtéti alkalmazásával.

2.1.6.2. Műtét alatti szövettani vizsgálat

A nyirokcsomók daganatos infiltrációjának kizárását vagy igazolását szolgálják.
Célszerű a szentinel vagy őrszem nyirokcsomó föltérképezése, eltávolítása, és szövettani leletének értékelése, mely meghatározhatja a minimális, de szükséges radikalitást. Jelenleg ez klinikai kutatás témája.

2.1.6.3. Műtét utáni szövettani vizsgálat

Az eltávolított anyag részletes szövettani vizsgálata. A szövettani diagnózis megállapítása a WHO osztályzása alapján történjen. Rendkívül fontos a szövettani grade, a nyirokér-érintettség, az érbeszűrtség foka, a sebészi szél ismerete, a daganat mélységi terjedése, a nyirokcsomók száma, a nyirokcsomótokok állapota, illetve környezetükhöz való viszonyuk.

2.1.6.4. Kvantitatív patológiai vizsgálat

2.1.6.5. Fentiek alapján dönthető el a komplex onkoterápia, beleértve a műtét utáni sugár- és/vagy kemoterápiás kezelés szükségességét

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.1.7. Laboratóriumi vizsgálatok

Rutin vizsgálatok: htk, hgb, vvt, fvs szám, thr. szám, kreatinin, karbamid, ionok: Na, K, Cl, májfunctio: GGT, SGOT, SGPT, coagulogramm, vércsoport ellenanyag szűréssel, teljes vizelet vizsgálat.
HPV tipizálás.

2.1.8. Egyéb rutin vizsgálatok műtét előtt: EKG, mellkas rtg.

2.2. Diagnosztikus teendők a műtét utáni időszakban

Fizikális vizsgálat: az onkoterápiát követően az első évben 2 havonként, a második évben 3 havonként, a 3-5 évben félévente.
Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok: első évben félévente, továbbiakban évente. Klinikai gyanú esetén CT, UH vizsgálat.
Aspirációs citológiai vizsgálat: regionális áttét vagy lokális recidíva esetén.
Szövettani vizsgálat: klinikailag nem egyértelmű lokális recidiva esetén, ill. klinikailag egyértelmű lokális recidíva esetén az újabb onkoterápia elkezdése előtt.
Tumor marker, antitestvizsgálat.

III. A szeméremtestrák gyógykezelése

3. A betegek kezelésének általános elvei

A laphámrákok kezelésében és kórjóslatában nagy jelentőségű a szövettani érettség (grade), a nyirokér-érintettség, az érbeszűrtség fokának és a sebészi szélnek az ismerete. Legfontosabb kórjóslati tényező a daganatos nyirokcsomók száma. Az 1990-as években elterjedt a kisebb radikalitás felé való törekvés. DiSaia és mtasi 1979-ben ajánlották először a felületes lágyéki nyirokcsomók dissectióját és fagyasztásos szövettani vizsgálatát - eltávolítva a sentinel, azaz az őr nyirokcsomót -. Mivel a lágyéki nyirokrendszer preoperatív státusz meghatározása pontatlan, az irodalom jelen állásfoglalása alapján invazív szeméremtestrák eseteiben - kivéve st Ia-t - inguino-femoralis blockdissectiot kell végezni. A kórjóslati tényezők pontosabb meghatározásával és figyelembevételével szemléleti változás történt a kezelési terv összeállításában.

a) egyébként ép szeméremtesten az egy gócból kiinduló korai stádiumú daganatoknál a szeméremtest megtartása,
b) a kismedencei nyirokcsomólánc rutin kiirtásának elhagyása,
c) 1 mm-nél kisebb stroma invasiót mutató daganatoknál a környéki nyirokcsomók kiirtásának elhagyása,
d) a szeméremtest oldalsó területén lévő daganatoknál, és azonos oldali nyirokcsomók (szentinel nyirokcsomó feltérképezése, eltávolítása, és intraoperatív szövettani vizsgálata) szövettani negativitása (fagyasztásos hisztológia) esetén az ellenoldali környéki nyirokcsomók eltávolításának elhagyása,
e) a környéki nyirokcsomók eltávolításának külön metszésből való végzése,
f) a műtét előtti sugárkezelés alkalmazása a hiperradikális műtétek elkerülése céljából,
g) Több daganatos környéki nyirokcsomó esetén műtét utáni sugárkezelés a daganat-kiújulás kivédésére. Az irradiatio célterülete függ l. 2.1.6.

3.1. Sebészeti beavatkozások ajánlott típusai

Tumor exstirpatio.
Partialis vulvectomia.
Superficialis vulvectomia.
Lézer vaporizáció, cryocauterisatio (csak szövettani indikáció után).
Radikális vulvectomia.
Radikális vulvectomia ingvino-femoralis block dissectio, nagy szövethiány esetén rekonstrukciós műtéttel kombinálva (pl.myocutan lebenyek, bőrlebenyek alkalmazása).
Radikális vulvectomia inguino-femoralis block dissectio, kismedencei retroperitonealis block dissectio:
nagy szövethiány esetén rekonstrukciós műtéttel kombinálva (pl. myocutan lebenyek, bőrlebenyek alkalmazása).
Anovulvectomia.
Mellső exenteratio, és/vagy hátsó exenteratio.

3.2. A sebészi beavatkozások technikai követelményei

A szeméremtesti műtéteket olyan osztályokon indokolt elvégezni, ahol az orvosok felkészültek a radikális műtétek elvégzésére, az esetleges szövődmények ellátására és ahol megfelelő ápolási gyakorlattal és intenzív terápiás háttérrel rendelkeznek.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.3. Sugárkezelés

Praeoperativ sugárkezelés általában 50.4/1.8 Gy
Postoperativ sugárkezelés bizonytalan resectios szél, vagy több nyirokcsomó áttét esetén 50.4 /1.8Gy. Amennyiben a vulván maradéktumor van, úgy boost interstitialis AL kezelés 10-12 Gy dózisban frakcionáltan.
Definitív sugárkezelés: Percutan sugárkezelés ultrafeszültségű sugárforrással 60-66 Gy a primer tumor területére, 54-60 Gy az inguinákra és 45-50 Gy a kismedencei nyirokláncra. Napi frakció 1.l8 Gy.
Palliativ sugárkezelés célja a tünetek és a vérzés mérséklése 30-50 Gy dózisban.

3.4. Kemoterápia

Célja: a szeméremtestrák esetén kurativ kemoterápia nem áll rendelkezésre, csak palliatioként alkalmazzuk a beteg tüneteinek enyhítése céljából, vagy távoli áttétek eseteiben.

Ajánlott gyógyszerkombinációk:

Kemoterápia			
Vincristin	iv.	1. nap	1 mg/m^2
CDDP	iv.	naponta (4 hetente) 1. nap	50 mg/m^2
Bleomycin	im.	1. nap	15 mg
Mitomycin-C	iv.	folyamatos infúzió 4 napon át +	1 mg/m^2
Fluorouracil	iv.	sugárkezelés(egyéni)	1000 mg/m^2
Mitomycin-C	iv.	1. és 42. nap	10 mg/m^2
Fluorouracil	iv.	2., 3., 4. nap (6 hetente PR-ig)	500 mg/m^2

4. Primer kezelés

Primer kezelési eljárások **szövettani eredmény és az anatómiai kiterjedés szerint:**

TNM	**FIGO**		
Tis	**0**	∘	kimetszés az épben
		∘	laser vaporisatio, cryocauterisatio (szövettani identifikáció után)
		∘	partialis vulvectomia
		∘	superficialis vulvectomia
		∘	rossz ált. állapot esetén localis - 5 Fu tartalmú kenőcs (EFUDIX)
T1	**Ia**	**a)**	**mikroinvasio (<1mm)**
		a.1.	kimetszés az épben 1cm-es ép széllel mind oldalirányban, mind mélységben.
		a.2.	superficialis vulvectomia több gócból kiinduló elváltozás esetén. Nyirokcsomó eltávolítás nem szükséges.
	Ib	**b)**	**invazív rák (legnagyobb kiterjedés < 2 cm) invasio mélysége meghaladja az 1 mm-t.**
		b.1.	csiklótáji, középvonali daganat esetén radikális vulvectomia 2 oldali inguino-femorális block dissectióval.
		b.1.2.	mély combi és kismedencei nyirokcsomók eltávolítása (ha áttétre gyanúsak).
		b.1.3.	kismedencei nyirokcsomóáttét igazolása esetén műtét utáni sugárkezelés ultrafeszültségű sugárforrással 50 Gy dózisban a parailiacalis és aorta melletti területre, valamint 50 Gy a műtéti területekre.
		b.2.	a vulva több helyén lévő daganat esetén.
		b.2.1.	partialis vulvectomia, vagy széles kimetszés. Egyoldali daganat esetén azonos oldali inguino-femoralis block dissectió. (Pozitiv nyirokcsomó esetén a másik oldali block dissectio is elvégzendő).
T2	**II**	**A daganat nagysága >2 cm**	
		a)	Radikális vulvectomia 2 oldali inguino-femoralis block dissectioval.
		a.1.1.	Mély comb és kismedencei nyirokcsomóáttét gyanúja esetén hasonló a T1 st. b.1.2. pontjához
		a.1.2.	hasonló a T1 stádium b.1.2.3. pontjához.
		b)	Posztoperatív külső sugárkezelés 50-50 Gy elektron vagy ultrafeszültségű fotonbesugárzás a műtéti területekre. (Megjegyzés: csak 1 daganatos nyirokcsomó és ép sebészi szél esetén egyes szerzők a külső sugárkezelést nem végzik.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T3	**III**	**a)**	Radikális vulvectomia 2 oldali inguino-femoralis block dissectio.
		b)	Műtét után külső sugárkezelés az előzőkben ismertetett módon.
		c)	A végbélnyilásra vagy húgycsőnyílásra, ill. a hüvelybemenetbe terjedő daganat esetén preoperatív sugárkezelés. Ennek dózisa és formája individuálisan kerül meghatározásra. A műtétet a sugárkezelés után 4-6 héttel végezzük.
T4	**IVa**	**a)**	Végbélnyálkahártyára terjedő daganatnál műtét előtti sugárkezelést lehet megkísérelni. Célja a tumor megkisebbítése, ezáltal a végbélnyílás, ill. a végbél zárófunkciójának megtartása. Ha ez nem alkalmazható, végbél-szeméremtest eltávolítás (anovulvectomia) és kétoldali inguinofemoralis block dissectiot kell végezni.
		b)	Hólyagra terjedés esetén mellső exenteratio jön szóba. Műtét utáni sugárkezelést (azok függvényében) egyénileg kell meghatározni.
		c)	Ha műtét nem végezhető (pl. csontra terjedés miatt) a sugárkezelést meg lehet kísérelni.
		c1)	Helyi HDR-AL kezelés (lehetőleg katéterek beültetésével) interstitialis brachyterápia formájában (4-6 Gy dózisban, 3-5 frakcióban; 1×10 Gy a tűk szélétől számított 1 cm referenciapontra számítva. Ezt követően EXT: 50 Gy mindkét oldali lágyéktájékra megkísérelhető.
		c2)	EXT (40-50 Gy két szemközti szeméremtest gáti mezőből palliatív célból; ha a nyirokcsomóáttétek is kimutathatók, akkor az érintett területre is 40-50 Gy)
		d)	Távoli áttétek esetén kemoterápiát lehet megkísérelni.

5. Kiújult szeméremtestrák kezelése (relapsus kezelése)

5.1. Szeméremtest

Revulvectomia.
Tumorectomia.
Sugárkezelés.
Kemoterápia (l. T4 daganatnál).

5.2. Ingvinális régio

Resecabilis blockrecidivák kiirtása.
Sugárkezelés,
- előzően nem sugarazott betegeknél (l. T4 tumoroknál),
- sugárkezelt betegeknél egyedi tervezés.

Kemoterápia (l. T4 daganatnál)

6. Egyéb szövettani szerkezetű daganatok kezelése

6.1. Melanoblastoma

Széles excisio az épben.
Radikális vulvectomia + 2 oldali inguinofemoralis block dissectio.
Sebészi kezelés után kemoterápiás kezelés bőrgyógyászati protokoll szerint.
Sebészi kezelés után sugárkezelés (l. T4 c2).

6.2. Bartholin-mirigy rákja

Tumorexstirpatio.
Radikális vulvectomia, 2 oldali inguino-femorális block dissectio, kismedencei metastasis esetén extraperitonealis kismedencei lymphadenectomiával.
Sugárkezelés hasonló a laphámráknál leírtakkal.

6.3. Áttéti rákok kezelése

Az alkalmazott kezelés az áttéti daganat elhelyezkedésétől függően egyedileg meghatározandó.

IV. Rehabilitáció

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum-követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Andersen WA, Franquemont DW, Williams J, et al: Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses. Two separate entities? Am J Obstet Gynecol 165: 329, 1991
2. Andrew SJ, Williams BT, DePriest PD: Therapeautic implications of lymph nodal spread in lateral T1 and T2 squamous cell carcinoma of the vulva. Gynec Oncology 55: 41-46, 1994
3. Basset A: Traitement chirurgical operatoire de l'epithelione primitif du clitores. Rev Chir Paris 46: 546, 1912
4. Berman ML, Soper JT, Creasmann WT, et al: Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar cancinoma. Gynec Oncol 35: 352-357, 1989
5. Bősze P, Sárosi Zs: The role of radiation therapy in the management of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Recent advances in Gynaecolological Oncology. Procedings of the 1st Budapest Symposium 59-64, 1990
6. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, Herzog TJ. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. Gynecol Oncol. 85: 179-84, 2002
7. Crum CP: Carcinoma of the vulva: Epidemiology and pathogenesis. Obstet Gynecol 79: 448-454, 1992
8. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. Am J Obstet Gynecol 133 825-830, 1979
9. Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT: Cancer of the cervix, vagina, and vulva in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Principles & Practice of Oncology, 5. kiadás, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia pp 1427-1539, 1997
10. Eifel PJ, Morris M, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM: Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 59: 51-6, 1995
11. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gersztner K, Day R, Jones MW: Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. Int J Radiation Oncol Biol Phys 38: 381-389, 1997
12. Figge, DC, Tamimi HK, Greer BE: Lymphatic spread in carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 152: 387-94, 1985
13. Flanelly GM, Foley ME, Lenehan PM, et al: En bloc radical vulvectomy and lymphadenectomy with modifications of separate groin incisions. Obstet Gynecol 79: 307-309, 1992
14. Gadducci A, De Punzio C, Facchini V, Rispoli G, Fioretti P: The therapy of verrucous carcinoma of the vulva. Observations on three cases. Eur J Gynaecol Oncol, 10: 284-7, 1989
15. Grisby PW, Roberts HL,Perez CA: Femoral neck fracture following groin irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 32: 63-67, 1995
16. Hacker NF, Berek JS, Berek JS. Vulva. In: Cancer treatments. Philadelphia. Saunders PA. p 689-699, 1995
17. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ: Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 38: 309-315, 1990
18. Hirsch HA, Kaser O, Ikle FA: Atlas of gyynecologic surgery. Thieme ed. Stuttgart;New York, 1997.
19. Hoffmann MS, Roberts WS, Finan MA, et al: A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 45: 192-197 1992
20. Homesley H.D, Bundy B.N, Sedlis A, Adcock L: Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. Obstet Gynecol, 68: 733-740, 1986
21. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al: Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva. (A Gynec Oncol Group Study) Gynec Oncol 49: 279-283, 1993
22. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al: Assesment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma related to prognostic factors for survival (A Gynecologic Oncology Group Study).Am J Obstet Gynecol 164: 997-1004, 1991
23. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW: Radical vulvectomy. The decision for the incision. Cancer 72: 799-803, 1993
24. Kásler Miklós: Az onkoterápia irányelvei B+V Lap és Könyvkiadó Kft, 2001.
25. Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva.Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 409-18, 2003
26. Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study Cancer 76: 442-52, 1995
27. Központi Statisztikai Hivatal : Demográfiai Évkönyv 2003.
28. Krivácsy G. A sebgyógyulás. Nőgyógyászati Onkológia l: 87-89, 1997
29. Leiserowitz GS, Russell AH, Kinney WK, Smith LH, Taylor MH, Scudder D. Prophylactic chemoradiation of inguinofemoral lymph nodes in patients with locally extensive vulvar cancer Gynecol Oncol 66: 509-14 1997

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

30. Leung S: Perineal template techniques for interstitial implantation of gynecological cancers using the Paris system of dosimetry Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 769-74, 1990
31. Levenback C, Burke TW, Morris H, et al: Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer Gynecol Oncol 59: 216-220, 1995
32. Magrina JF, Bosquet JG, Weaver AL, et al: Primary squamous cell cancer of the vulva: Radical versus modified radical vulvar surgery Gynecol Oncol 71: 116-121, 1998
33. Manavi M, Berger A, Kucera E, Vavra N, Kucera H: Does T1, N0-1 vuvlar cancer treated by vuvlectomy but not lymphadencetomy need inguinofemoral irradiation? Int J Radiation Oncology Biol Phys 38: 749-753 1997
34. Mariani L, Conti L, Atlante G, et al: Vulvar squamous carcinoma: Prognostic role of DNA content. Gynecol Oncol 71: 159-164, 1998
35. McCall AR, Olson MC, Potkul RK. The variation of inguinal lymph node depth in adult women and its importance in planning elective irradiation for vuvlar cancer. Cancer 75: 2286-2288, 1995
36. Mitchel S, Hoffmann S, William S, Roberts MD et al. A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Gynec Oncology 45: 192-197, 1992
37. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42: 79-85, 1998
38. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, Falkenberry S. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. Gynecol Oncol 89: 475-479, 2003
39. Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. Gynecology Oncology 45: 313-316, 1992
40. Park JS, Jones RW, McLeen MR, et al: Possible etiologic heterogeneitey of vulvar intraepithelial neoplasia. Cancer 67: 1599-1607, 1991
41. Penn I: Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients analyses of 65 cases. Cancer 58: 611-616, 1986
42. Perez CA, Grigsby PW, Clifford Chao KS, Garipagaoglu M: Vulva in Perez CA and Brady LW. (eds): Principles & Practice of Radiation Oncology, 4. kiadás, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2001
43. Perez CA, Grigsby PW, Galakatos A, Swanson R, Camel HM, Kao MS, Lockett MA. Radiation therapy in management of carcinoma of the vulva with emphasis on conservation therapy. Cancer 71: 3707-16, 1993
44. Petereit DG, Mehta MP, Buchler DA, Kinsella TJ. Inguinofemoral radiation of N0,N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. Int J Radiation Oncology Biol Phys 27: 963-967, 1993
45. Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al: Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: A study of 73 cases. Gynecol Oncol 48: 189-195, 1993
46. Pohar S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Pernot M: Effectiveness of rachytherapy in treating carcinoma of the vulva. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 1455-60, 1995
47. Rotmensch J, Rubin S.J, Sutton HG, Javaheri G, Halpern HJ, Schwartz JL, Stewart M, Weichselbaum RR, Herbst AL: Preoperative radiotherapy followed by radical vulvectomy with inguinal lymphadenectomy for advanced vulvar carcinomas. Gynecol Oncol 36: 181-84, 1990
48. Sárosi Zs, Bősze P, Danzig Á, Ringwald G: Kiterjesztett szeméremtest és környéki nyirokcsomó eltávolitás szövődményei 58 szeméremtestrák esete alapján. Orvosi Hetilap 135: 14-18, 1994
49. Sárosi Zs, Töttössy B, Gáti É: A vulva és perianalis régió óriás condylomája. Magyar Onkológia 24: 209-212, 1980.
50. Sepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. Br J Obstet Gynaecol 103: 405-406, 1996
51. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, Bell J, Heller PB. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group Study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 24: 389-396, 1992
52. Stehmann FB, Bundy BN, Dvoretsky PM, Creasman WT: Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: A prospectiv study of the Gynecologic Oncology Group. Obstet Gynecol 79: 490-497, 1992
53. Stoeckel W: Zur Therapie des Vulvakarzinoma. Zbl Gynekol 1: 47-71, 1930 54. Taussig FJ: Cancer of the vulva: An analysis of 155 cases (1911-1940) Am J Obstet Gynecol 40: 764-779, 1940
55. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperativ lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. Gynecol Oncol 70: 65-69, 1998.
56. Tilmans AS, Sutton GP, Look KY, Stehman FB, Ehrlich CE, Hornback NB: Recurrent squamous carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 167: 1383-89, 1992
57. Way S. Results of a planned attack on carcinoma of the vulva. Br Med J 2: 780, 1954

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

58. Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G, coeditors, in collaboration with Tamusson K: Surgical Gynecologic Oncology. Ed. Burghardt. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1993.
59. Wright TC Jr, Richart RM: Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. Gynecol Oncol 37: 151-164, 1990

2. Kapcsolódó internetes oldalak:

http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményeinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

Éventel megtartott továbbképző tanfolyam (címe: ***A nőgyógyászati daganatok korai diagnosztikája és komplex kezelése, SOTE***) szülész-nőgyógyász szakorvos jelöltek és szakorvosok, valamint klinikai onkológusok számára.

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,

Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,

Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,

A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a tüdő daganatok ellátásáról

Készítette: a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Nukleáris Medicina, Pathológiai, Radiológiai, Sebészeti, Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

A férfiak tüdőrák halálozása tekintetében Magyarország világelső. A világ fejlett országaiban így hazánkban is a férfiak tüdőrák incidenciája az utóbbi években nem emelkedett, a nők esetében a növekedés üteme töretlen. A gyakori előfordulás rossz gyógyeredményekkel társul. A várható ötéves túlélés 10-15%-os.

A tüdőrákos betegek ellátása komplex feladat, amely feltételezi a stratégiai kérdésekben egységes szemléletű epidemiológusok, háziorvosok, tüdőgyógyászok, képalkotó diagnoszták, pathológusok, mellkassebészek, onkológusok, sugárterapeuták, pszichoterapeuták és rehabilitációs szakemberek hatékony együttműködését.

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a tüdő hám eredetű rosszindulatú tumorainak megelőzéséről, tüneteiről, klinikai- és pathologiai diagnosztikájáról, a betegek kezeléséről, rehabilitációjáról, gondozásáról szóló tudományos ismeretek összefoglalása (nem tartalmazza a mesenchymális daganatokat és lymphomákat, továbbá az áttéti daganatokat), valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transítional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

A tüdőrák társadalmi súlyát jelenti, hogy évente mintegy tízezer új megbetegedést regisztrálnak hazánkban, s nolcezren halnak meg ugyanakkor ebben a betegségben. Mivel a tüdőrák ma még a kevéssé gyógyítható daganatos betegségek közé tartozik, különösen nagy jelentősége van annak, hogy a legújabb tudományos eredmények bekerüljenek a diagnosztikus és terápiás gyakorlatba. Ezek a költséges beavatkozások és eszközök is indokolják, hogy a protokoll adta keretek között és indokoltsággal végezzék azokat.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team (tagjai minimálisan a pathológus, a képalkotó diagnoszta, a tüdőgyógyász, a klinikai onkológus, a mellkas sebész és a sugárterápeuta) konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozást végző osztályon célszerű folytatni, melyek lehetnek:

- tüdőgyógyászati osztályok,
- mellkassebészeti osztályok,
- klinikai onkológiai (kemoterápiás) osztályok
- radioterápiás osztályok.

2. A betegség leírása

2.1. Kiváltó tényezők

Egyértelmű bizonyítékok mutatják, hogy a tüdőrákok fő okozója a dohányzás. A tüdőre leszívott füst számos carcinogént tartalmaz, továbbá gyulladásos folyamatokat is kivált. A dohányzókkal együttlévő nem dohányzók is ki vannak téve a tüdőrák kockázatának. A cigarettafüst belélegzésének időtartama nagyon erősen befolyásolja a daganatos kockázatot. A dohányzás az összes fő szövettani típusú daganat kialakulását elősegíti, de leginkább a laphámrák és a kissejtes tüdőrák kialakulásának kockázatát fokozza. A dohányzás egyformán növeli a daganatos kockázatot férfiaknál és nőknél, de a nők érzékenyebbek a dohányzás carcinogén hatására.

A tüdőrákos betegek kb. 10%-a sohasem dohányzott, akik főként az adenocarcinomások közül kerülnek ki. A soha nem doházottak és a dohányzók esetén a tüdőrák carcinogenezise egymástól különbözik.

Foglalkozási árttalmak is elősegítik a tüdőrák kialakulását. Ilyen hatású az asbest, a kristályos silica porok, a radon, a polycysticus aromás szénhidrátok keveréke, és a nehézfémek.

2.2. Genetikai háttér

A tüdőrákok komplex genetikai- és epigenetikai elváltozásokat mutatnak, amelyek fokozatosan alakulnak ki, és vezetnek a malignus transzformációhoz. Ezek az elváltozások allélvesztéseknek (LOH), kromoszómális instabilitásnak, onkogén- és tumor szupresszor gén mutációknak, továbbá promoter hypermetilláció következtében kialakult génműködés kiesésnek, vagy kóros génexpressziónak felelnek meg. Mindezek a folyamatok a sejtek növekedési kontrolljának szabályozását érintik.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A fent említett elváltozások egy része a szövettani típustól függetlenül mindegyik tumorban megtalálható, más esetekben korrelációt mutat a szövettani képpel. Legfontosabb genetikai elváltozások: p53 mutációk, amelyek a nem kissejtes tüdőrákokban legfeljebb 50%-os, a kissejtes tüdőrákokban több mint 90%-os gyakorisággal fordulnak elő. A K-ras 12-es kodonjának mutációja 30-40%-os gyakorisággal fordul elő adenocarcinomában, de egyéb nem kissejtes tüdőrákban nagyon ritka. A béta-catenin gén funkciónyerő mutációja különböző szövettani típusú tüdőrákokban előfordul.

Az epidermális növekedési faktor receptor gén (EGFR) mutációjának vizsgálata a soha nem dohányzók bronchioloalveoláris carcinomájában terápiás jelentőségű. Az EGFR 19. és 21. exonjának funkciónyerő mutációja érzékennyé teszi a daganatot a gefitinib terápiára.

A genetikai polymorfizmus vizsgálatok számos olyan génvariációt írtak le, amelyek tüdőrákra hajlamosítanak. Ezeknek a gén polymorfizmusoknak a kombinációja befolyásolja a dohányzás tüdőrákot kiváltó kockázatát. Ezen folyamatok komplexitása miatt jelenleg az egy emberre vonatkozó egyedi tüdőrák kockázat nem adható meg.

2.3 A tüdőrák epidemiológiai adatai

Magyarországon az elmúlt két évtizedben robbanásszerűen emelkedett az incidencia, amely jelenleg évi mintegy tízezer újonnan felfedezett beteget jelent. A prevalencia köszönhetően az egyre hatékonyabb kezelési módoknak is fokozatosan emelkedik, jelenleg kb.17 ezer. A mortalitás nyolcezer, ami jelzi, hogy a betegség ma még a kevéssé gyógyítható daganatok közé tartozik. Az operabilitási ráta 22%, ami elfogadható. Az ötéves túlélés azonban alacsonyabb a nemzetközi átlagnál, 8-10%.

2.4 Jellemző életkor

Bár egyre fiatalabb korban is jelentkezik a betegség, a tüdőrák 40 év alatt ritkaság. Többnyire 55 és 70 év között észlelhető. Ennek oka részben az, hogy több évtizedes rendszeres dohányzás nyomán alakul ki. A férfiak és a nők aránya 2,4:1. A nők megbetegedéseinek a száma fokozatosan közelít a férfiakéhoz.

3. A tüdőrák patológiája

3.1. Rákmegelőző állapotok és jóindulatú tumorok

- Laphám dysplasia és carcinoma in situ
- Atypusos adenosus hyperplasia
- Diffúz idiopathiás pulmonáris neuroendocrin sejt hyperplasia
- Laphám papilloma
- Kevert laphám- és mirigyhám papilloma
- Alveoláris adenoma
- Papilláris adenoma
- Mucinosus mirigy adenoma
- Pleiomorph adenoma
- Mucinosus cystadenoma

3.2. A tüdőrák fő szövettani típusai

3.2.1. Laphámrák

Mikroszkóposan a más lokalizációban megfigyelhető laphámrákokkal egyező képet ad, környezetében gyakran látható in situ carcinoma. Leggyakoribb az elszarusodó szubtípus, amelyet a sejtek érettsége, az elszarusodás mértéke, az intercellularis hidak megléte, az osztódások száma és pleomorphia mértéke alapján lehet differenciálni.

3.2.2. Adenocarcinoma

Rosszindulatú hámtumor, amely mirigyes differenciációt, nyáktermelést, acináris, papilláris, bronchioloalveoláris, vagy szolid mintázatot mutat, vagy ezeknek a mintázatoknak a keveréke.

3.2.3. Kissejtes carcinoma

Olyan malignus hámtumor, amely kis keskeny cytoplasmájú sejtekből épül fel, a mag finom chromatin tartalmú, a magvacska alig kifejezett, a necrosisok általában kiterjedtek, és a mitózis szám magas.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.2.4. Nagysejtes carcinoma
Differenciálatlan carcinoma, amelynek a cytologiai- és szövettani jellegzetességei hiányoznak, nincs mirigyes- vagy laphám differenciáció.

3.2.5. Adenosquamosus carcinoma
A daganat laphám- és mirigyes komponenseket tartalmaz, az egyes komponenseknek a tumor legalább 10%-át kell, hogy kitegye.

3.2.6. Sarcomatoid carcinoma
Ez a fajta daganat a rosszul differenciált carcinomák egy csoportjának felel meg, amelyekben sarcomás, vagy sarcoma-szerű (orsósejtes vagy/és óriássejtes) komponensek fordulnak elő. Öt alcsoportja különböztethető meg, amelyek morfológiailag egymásba folyamatosan átmennek. Ezek a következők:

- Pleiomorph carcinoma
- Orsósejtes carcinoma
- Óriássaejtes carcinoma
- Carcinosarcoma

3.2.7. Mucoepidermod carcinoma
A daganat laphám jellegű sejtekből, nyáktermelő sejtekből, és átmeneti típusú sejtekből épül fel. Szövettanilag teljesen azonos a megfelelő nyálmirigy tumorral.

3.2.8. Adenoid cysticus carcinoma
Olyan epitheliális tumor, amely a megfelelő nyálmirigy tumor szövettani szerkezetét utánozza, a sejtek cribriform, tubuláris, és glanduláris elrendeződést mutatnak, és változó mennyiségű extracelluláris mátrix-szal rendelkeznek. A daganatsejtek nyálmirigy ductus hámsejt, vagy myoepithel sejt jellegű differenciációt mutatnak.

3.2.9. Epitheliális- myoepitheliális carcinoma
A tracheobronchiális elágazás helyén számos nyálmirigy tumorra emlékeztető daganat alakul ki. Az epitheliális-myoepitheliális carcinomák orsó alakú, vagy világos sejtes, vagy plasmocytoid morfológiájú myoepithel sejteket, és ductusokat formáló hámsejteket tartalmaznak.

3.2.10. Carcinoid tumor
Ezek a daganatok organoid, trabeculáris, inzuláris, rozetta-szerű elrendeződést mutató kis sejtekből épülnek fel, amelyeknek kicsiny magja, és finoman szemcsés cytoplasmája van. A daganatsejtek neuroendocrin immunhisztokémiai markerekkel festődnek (Leu-7, S-100, CD-99), változó mennyiségben TTF-1 pozitivitást is mutathatnak.

4. A tüdőrákok stádiumbesorolása (staging)

4.1. TNM klasszifikáció (UICC, 1997)

A besorolás figyelembe veszi a tumor nagyságát és lokalizációját, a hilaris és mediastinalis nyirokcsomók daganatos érintettségét és távoli áttétek kimutathatóságát.

T primer tumor

TX A primer tumor nem ítélhető meg, *vagy* kimutathatók malignus sejtek a köpetben, *vagy* a bronchusmosó folyadékban, anélkül, hogy akár bronchoscopiával, akár radiológiai vizsgálattal látható volna a tumor.
T0 Primer tumor nem igazolható.
Tis Carcinoma in situ.
T1 A tumor legnagyobb kiterjedése 3 cm, vagy annál kisebb, tüdőszövet vagy visceralis pleura fogja körül, bronchoscopos vizsgálattal nem mutatható ki infiltráció egy lebenyhörgőtől proximalisan (a főhörgő szabad).
T2
- a tumor legnagyobb kiterjedésében 3 cm-nél nagyobb,
- a tumor befogja a főhörgőt, 2 cm-re, vagy annál távolabb a carinától,
- a tumor infiltrálja a visceralis pleurát
- kísérő atelectasia, vagy a hilusig terjedő obstruktív gyulladás, mely azonban nem terjed ki a az egész tüdőre.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

T3 Bármely méretű tumor, mely közvetlenül ráterjed a következő struktúrák egyikére: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait), rekeszizom, mediastinalis pleura, parietalis pericardium; *vagy* főbronchusban elhelyezkedő tumor, mely 2 cm-nél kisebb távolságban helyezkedik el a carinától distalisan, de maga a carina nincs beszűrve; *vagy* a tumor az egész tüdő atelectasiáját, vagy obstruktív gyulladását okozza.

T4 Bármely nagyságú tumor, mely infiltrája a következő struktúrák egyikét: mediastinum, szív, nagyerek, trachea, oesophagus, csigolyatest, carina; *vagy* tumor malignus pleuralis, pericardialis folyadékgyülemmel, vagy különálló daganatfészkek az azonos tüdőlebenyben.

N nyirokcsomók

NX Regionális nyirokcsomók nem megítélhetők.

N0 Nincs regionális nyirokcsomó-metastasis.

N1 Metastasisok az ipsilateralis peribronchialis nyirokcsomókban, és/vagy az ipsilateralis hilusi nyirokcsomókban (ideértve a primer tumor közvetlen ráterjedését is).

N2 Metastasisok az ipsilateralis mediastinális és/vagy subcarinalis nyirokcsomókban.

1-es régió: felső mediastiális
2-es régió: felső paratracheális
3-as régió: praetrachealis
3a régió: elülső-felső mediastinális
3p régió: hátsó-felső mediastinális
4-es régió: tracheobronchiális
5-ös régió: subaorticus (aorto-pulmonalis ablak)
6-os régió: paraaorticus
7-es régió: subcarinalis
8-as régió: paraoesophageális
9-es régió: pulmonális ligamentum

N3 Metastasisok a kontralateralis mediastinalis, kontralateralis hilusi, ipsi- vagy kontralateralis scalenus- vagy supraclavicularis nyirokcsomókban.

M áttétek

MX A metastasisok jelenléte nem ítélhető meg.

M0 Nincs metastasis.

M1 Áttétek kimutathatók. Ide tartoznak a másik - azonos vagy ellenoldali - lebenyben lévő különálló daganatfészkek is.

4.2. A tüdőrák stádium besorolása (Mountain 1997.)

Occult carcinoma	**Tx**	**N0**	**M0**
0 Stádium	**Tis**	**N0**	**M0**
I/A Stádium	**T1**	**N0**	**M0**
I/B Stádium	**T2**	**N0**	**M0**
II/A Stádium	**T1**	**N1**	**M0**
II/B Stádium	**T2**	**N1**	**M0**
	T3	**N0**	**M0**
III/A Stádium	**T3**	**N1**	**M0**
	T1-3	**N2**	**M0**
III/B Stádium	**T1-3**	**N3**	**M0**
	T4	**bármely N**	**M0**
IV Stádium	**bármely T**	**bármely N**	**M1**

Kissejtes tüdőrákban is a TNM klasszifikáció alkalmazandó.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. A betegség diagnosztikája

5. Diagnosztikai eljárások

5.1. Anamnézis

Felvétele a tüdőgyógyászati szempontok alapján történjen. A szokásos adatokon kívül tanácsos kitérni a következőkre:
- dohányzási szokások,
- alkoholfogyasztás,
- makacs ingerköhögés,
- véres köpet,
- ismétlődő tüdőgyulladás,
- rekedtség,
- foglalkozási ártalmak,
- paraneoplasiás tünetek,
- családi halmozódás.

5.2. Fizikális vizsgálat
- Inspectio.
- Palpatio, pectoralis fremitus, régiók vizsgálata.
- Percussio.
- Auscultatio.

5.3. Noninvazív képalkotó *diagnosztikai* vizsgálatok

5.3.1. Szummációs mellkasfelvétel (2irányú): a legáltalánosabban alkalmazott vizsgálati módszer a tüdődaganatok kimutatására a bronchoscopia és a köpetcytológia mellett. Kedvező elhelyezkedés esetén az 1 cm-es tüdőgóc már jól látható. A mediastinális képletek analízisére a röntgenfelvétel alig alkalmas, mivel 3 cm-nél nagyobb az a terime, ami kiszélesítve a mediastinumot a malignitás gyanúját kelti.

5.3.2. Kiegészítő mellkasátvilágítás: a daganat térbeli elhelyezését és a cardiorespiratoricus mozgások elemzését segíti.

5.3.3. Mellkasi CT-vizsgálat (spirál CT vagy MSCT (multisliceCT): több, mint 20-szor érzékenyebben mutatja a denzitáskülönbségeket, mint a hagyományos mellkasfelvétel, több gócot mutat ki, 1 mm átmérőjű léziók is detektálhatók. A CT-vizsgálat során információt kapunk a mellkas egész területéről, a parenchyma, a hörgőrendszer a mediastinum, pleura, a pericardium, a szív, a mellkasfal régiójáról, percutan tűbiopszia pontosan vezérelhető általa.

5.3.4. MR-vizsgálat: a parenchyma és hörgők tekintetében az MR térbeli felbontása a CT-nél alacsonyabb. MR-rel átlagosan csak 10 mm-es vagy annál nagyobb pulmonalis gócok láthatóak biztonsággal. Az MR viszont a CT-nél jobban mutatja ki a sulcus superior (Pancoast) tumorokat, a daganat mellkasfali infiltrációját és a mediastinalis struktúrákat, érképleteket, pericardium, szív, csontvelő, gerinccsatorna, myelon és idegek érintettségét.

5.3.5. PET-CT-vizsgálat: a PET a tumor metabolismusáról nyújt információt, a módszer pontosságát a CT javítja. A magas szenzitivitású és specifitású bioaktív PET, valamint a magas térbeli felbontású morfológiát nyújtó CT együttes alkalmazása kiváló anato-metabolikus információt nyújt a malignus tüdőrákok kimutatásában.

A PET-CT onkológiai *diagnosztikai* indikációja tüdőrákban**:**
- újonnan felfedezett, nem meghatározott tüdőgóc elemzése
- ha az anatómiai képalkotás vagy a biopszia eredménytelen, ellentmondásos vagy kontraindikált

Az aktivitás mértéke alapján nagy pontossággal tudunk különbséget tenni benignus és malignus góc között, de az elváltozás eredetéről, primér malignus vagy metasztatikus voltáról, csak klinikai adatok, szövettani és egyéb vizsgálatok egybevetése alapján tudunk nyilatkozni. Fals pozitív eredményt kaphatunk gyulladásos elváltozásoknál (pl.: tbc-ben, sarcoidosisban, stb.)

5.4. Noninvazív képalkotó *staging* vizsgálatok

5.4.1. Mellkasi, felhasi CT-vizsgálat (spirál CT, MSCT):

A tüdődanatok stádiumbesorolásában a natív és kontrasztanyagos mellkasi és felhasi CT-vizsgálatoknak alapvető szerepe van. A primer tumor reszekábilításának megítélésében, az N2 régiók szűrésében és a leggyakoribb M1-metastasisok kimutatásában (mellékvesék, máj). *(A evidencia)*

5.4.2. MR-vizsgálat: kétirányú mellkasfelvétel után akkor következhet stagingként, ha a beteg szerves jódos kontrasztanyagra érzékeny. Egyebekben az MR-vizsgálat a tüdőtumorok kivizsgálásában jó lágyrészfelbontó képessége alapján csak *kiegészítő, problémamegoldó feladatot lát el* (sulcus superior tumorok, pericardium, bal pitvar, szívizom, csontok, gerinccsatorna, idegek érintettsége, stb.)

Fontos: a kontrasztanyagos MR-vizsgálat legjobban alkalmas az agyi (micrometastasisok) áttétek megjelenítésére és akut vizsgálatként alkalmazandó gerincvelői harántlézió esetén.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5.4.3. Az UH-vizsgálatok: csupán kiegészítő vizsgálatok lehetnek a staging során, a mellkasfal, a hasi parenchymás szervek (májgócok, a nyirokcsomóláncok stb.) megítélésére.

5.4.4. Csontizotóp-vizsgálatok:

Bizonyos szövettanú daganatok (adenocarcinoma, kissejtes tüdőrák stb.) esetén praeoprative csontmetastasisok keresése szükséges. Napjainkban a SPECT-, PET-vizsgálatok főleg CT-vel kombinálva a legpontosabbak.

5.4.5. Csontfelvételek és célzott CT/MR-vizsgálatok: pozitív szcintigráfia vagy lokalizált fájdalom esetén szükségesek csontáttétek megítélésére, a beteg régiók vizsgálatára.

5.4.6. PET-CT-vizsgálat:

Onkológiai indikációs területe NSCLC esetén:

1. Staging (elsősorban, ha klinikum alapján III. és IV. tumorstádiumra van gyanú vagy ennek diagnózisa szükséges) *(A evidencia)*
2. Terápiás válasz értékelése *(B evidencia)*
3. Recidíva kimutatása *(B evidencia)*
4. Restaging *(A evidencia)*

A költséghatékonyságot figyelembe véve, a diagnosztikus algoritmus szerint, ha NSCLC igazolódik és a kivizsgálás során III-IV tumorstádium felmerül PET-CT elvégzése a daganat patológiai bizonyítása után indokolt.

Korai stádiumú kissejtes tüdőrák esetén PET-CT ajánlott a tervezett reszekciós műtét előtt. *(C evidencia)*

5.4.7. Tüdőperfúzió és ventiláció: a pulmonális funkciók vizsgálatára a modern CT- és MR-technikák rohamos fejlesztése figyelhető meg, melyek kiváltják a hagyományos izotópvizsgálatokat.

5.5. Sputum citológia

Non invazív vizsgálat, meynek jelentősáége a korszerű bronchológiai módszerek árnyékában beszükül. Idős, rossz perfomance státusu betegnél a verifikáció eszköze lehet. Bronchoszkópos vizsgálatot követően - eredménytelen verifikáció esetén - ajánlható.

5.6. Invazív nem sebészeti diagnosztika

5.6.1. Bronchoscopia:

A tüdődaganatok verifikálásának és stádiumba sorolásának nélkülözhetetlen eszköze a bronchoscop. Tüdődaganat miatt tervezett műtét előtt a hörgők endoscopos vizsgálata kötelezőnek tekintendő *(A evidencia)*.

A hajlékony bronchofiberoscoppal a hörgőrendszerben látható elváltozásokat (2-3 rendű subsegment bronchusok szintje) 80-90%-ban lehet szövettani, illetve citológiai módszerekkel igazolni. Különösen igaz ez akkor, ha egyidejűleg többféle technikával veszünk anyagot; hörgőkefével, excisorral, lavage segítségével, illetve transbronchialis punctióval

A nyálkahártya alatt, illetve a peribronchialisan terjedő malignus folyamatok is elérhetőek bronchoscopos módszerekkel. Ilyen esetekben a transbronchialis punctio az alkalmazható technika. A mediastinalis staging vizsgálatok (a nyirokcsomó nagyságától függően) 25-40%-os eredményességről számolnak be akkor, ha kiszélesedett carinán keresztül végzik a biopsiát. CT, illetve újabban az endoscopos ultrahangvizsgálatok jelentik azt a célzási technikát, melyek segítségével a punctio helye kiválaszthető azokban az esetekben, amikor a hörgőrendszerben nem látható kóros elváltozás.

Perifériás (bronchoscoppal nem látható) elváltozásokat röntgen-képerősítő alatt, esetleg endobronchialis ultrahangkészülék segítségével lokalizáljuk. A tüdőfolyamat természetének igazolása mellett a bronchoscopia másik alapvető feladata az endoscopos staging vizsgálatok elvégzése

5.6.2. Perthoracalis biopszia:

A perthoracalis tűbiopsia indikációi azok az elváltozások (kerekárnyékok, infiltrátumok), amelyek bronchoscopos vizsgálattal nem érhetők el (rendszerint perifériás árnyékok). A mellkasi elváltozások biopsiájában az átvilágító rendszerrel irányított beavatkozás marad az elsődleges az 1,5 cm-nél nagyobb kerekárnyékok azonosítására. Amennyiben a betegnél a biopsia után azonnal megtörténik a citológiai vizsgálat, ha szükséges további punctiók következnek, mely a találati arányt javítja *(A evidencia)*.

5.6.2.1. CT vezérelt mellkasi tűbiopszia indokolt, ha

- a hagyományos felvételeken az elváltozás nem jól látható vagy lokalizálható,
- tűvezetés pontos ellenőrzése szükséges, hogy a szomszédos képletek ne sérüljenek,
- a góc 2 cm-nél kisebb vagy nekrózist, üregképződést tartalmaz,
- a tüdőtumorok stádiummeghatározásához hilusi, mediastinalis, pleuralis, mellkasfali elváltozások tisztázására van szükség,
- a képerősítő alatt végzett perthoracalis vagy transbronchialis biopsia sikertelen,
- a CT-szűrővizsgálat során felfedezett 1 cm-nél nagyobb gócok pathológiai tisztázása indokolt.

5.6.3. Egyéb biopsziás eljárások

Ha a képalkotó módszerek segítségével a feltételezett primer daganat mellett egyéb (mintavétel szempontjából egyszerűbben megközelíthető helyen; mellkasi folyadékgyülem, supraclavicularis nyirokcsomó stb.) lokalizációban kóros

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

elváltozás észlelhető, akkor e helyekről kell megpróbálni a betegséget igazolni. Ugyanezen meggondolások alapján, ha extrathoracalis szoliter metastasis gyanúja merül fel, akkor pl. vékonytű-biopsia segítségével e helyről ajánlott a megbetegedést igazolni. UH- és CT-vizsgálatok nem tudják mindig kellő biztonsággal a mellékvese-megnagyobbodás okát meghatározni, ekkor, ha az anatómiai szituáció megengedi, UH- vagy CT-vezérelt biopsiát végzünk. Az MR és az izotópvizsgálat együttesen nagymértékben valószínűsítheti a diagnózist, de a biopsiát nem pótolja.

5.7. Sebészi anyagvételi technikák

5.7.1. ***Mediastinoscopia***

A felső elülső mediastinum, a paratrachealis, subcarinalis és tracheobronchialis nyirokcsomók érintettségének (N_2 N_3) vizsgálatára alkalmas, magas diagnosztikus értékű operatív diagnosztikus módszer.

Indikációja:

- műtét előtt: - ha az cTNM alapján N3 gyanúja merül fel (ellenoldalon megnagyobbodott nyirokcsomó,a III/A. és III/B. stádium elkülönítésére)
- mediastinalis staging elvégzése (cN2 szövettani igazolására, vagy kizárására) a neoadjuvans (kemo és vagy radioterápia) kezelés eldöntéséhez, elindításához (mindig a kezelés előtt!).
- kissejtes tüdőrákban, tervezetten a műtéti kezelés algoritmusának eldöntése előtt
- bizonyos esetekben szükséges az onkológiai staging elvégzése, nyirokcsomó sampling az onkológiai reszekábilitás megítéléséhez

A CT és MR által leírt pathológiás méretet elért nyirokcsomók esetében adenocarcinománál és anaplasztikus carcinomáknál minden esetben ajánlott *(A evidencia),* míg laphám rákoknál opcionális *(B evidencia).*

5.7.1.1. ***Kiterjesztett mediastinoscopia***

Az aorta ablakba lokalizált megnagyobbodott nyirokcsomók miatt (gyakran bal felső lebenyi carcinomák propagációja során) az N2 pathológiai igazolásához az egyik sebésztechnikai megközelítési mód a kiterjesztett mediastinoscopia.

5.7.1.2. ***Parasternalis mediastinotomia (Stemmer)***

Elsősorban az elülső mediastinumba lokalizált (1.régió) nyirokcsomó staging elvégzéséhez ajánlott (de elérhető az aorta ablak is).

5.7.2. ***Video-Thoracoscopia (VATS)***

A VATS segíthet mind a diagnózis, mind a stádium megállapításában. Mind a T, N és M meghatározására alkalmas, amelyeket más sebészi invazív diagnosztikus módszerrel nem lehetett megállapítani. Elsősorban a pleura, a hilaris, subcarinális, mediastinalis (elsősorban hátsó) és subaortikus és ligamentumban lévő nyirokcsomók biopsiája érhető el, továbbá a tumor pericardialis és egyéb szervi inváziója itélhető meg. Ha a cardio-respiratorikus és technikai feltételek adottak (egyoldali lélegeztetés!), akkor elsősorban az onkológiai operábilitás és a technikai reszekábilitás VATS segítségével eldönthető.

5.7.3. ***Thoracotomia***

Az invazív sebészi diagnosztika utolsó, de legbiztosabb módja. Ma már a hazai gyakorlatban is alig 10%-ot ér el az exploratív thoracotomiával történő operábilitás megítélése, amelynek további csökkentése kívánatos. Az egész mellkas szem ellenőrzése mellett, tapintással és tetszőleges biopsiával végzett feltárása során a legpontosabb információt nyerhetjük mind a technikai reszekálhatóságról (T faktor), mind az onkológiai operábilitásról (N és M faktor). Arra kell törekednünk, hogy egyrészt a klinikai stádium meghatározás, másrészt egyéb szemiinvazív, vagy más invazív módszerek biztos és pontos diagnózist nyújtsanak és minél ritkábban alkalmazzuk a thoracotomiát diagnosztikus eszközként.

III. Gyógykezelés

6. A tüdőrák kezelése

A terápiás terv kidolgozásánál a következőket kell figyelembe venni.

- a primer tumor lokalizációját;
- a daganat szövettani típusát;
- a daganatos megbetegedés kiterjedtségét, ezen belül a primer tumor terjedésének, a regionális és távoli áttétképződésnek az irányait, az áttétek meglétét, ill. hiányát;
- a beteg általános állapotát, műtéti teherbíróképességét.

6.1. Sebészi kezelés

6.1.1. A nem kissejtes tüdőrák sebészi kezelés

A tüdőrák sebészi kezelésében az elmúlt tíz év szemléleti változást hozott. Egyrészt a TNM- besorolás révén a nem kissejtes és a kissejtes tüdőrák meghatározott algoritmus szerint operálható, másrészt az operálhatóság kritériumai is változtak. Köszönhetően annak az alapvető változásnak, hogy a kemo/radioterápia sőt egyéb kiegészítő kezelések (neoadjuvans, adjuvans) a sebészi beavatkozások eredményeit javították. Másrészt a nem sebészi onkoterápia hatásossága a határtalanul kiterjesztett, illetve onkológiailag kétséges esetekben a sebészi beavatkozással azonos eredményeket nyújtanak (figyelembe

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

véve a magasabb kockázatot is!). E szempontok aláhúzzák a klinikai és különösen a sebészi staging pontosságának jelentőségét és felelősségét.

Abszolút inoperábilitás
- hematogen disseminatio a tüdőben
- pleuritis carcinomatosa bármely formája
- III/B-(T4 vagy N_3,), kivéve carina érintettség (egyéb kivételek később)
- távoli áttétek (kivételek később)

Relatív inoperábilitás
- n. recurrens paresis (bal oldali N2, jobb oldali Pancoast)
- **n.phrenicus infiltratio (kp. lebeny, lingula tumor)**
- **szoliter agyi metastasis sebészi vagy sugársebészeti kezelése után**
- **szoliter ellenoldali tüdőáttét (azonos lebenyben T4)**
- szelektált esetekben szoliter mellékvese ill. májáttét
- véna cava superior infiltratiója

A tüdőreszekció vezető alapelve ma még egyértelműen lobectomia ill. pulmonectomia végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával. Ma már elfogadottnak tekinthető, hogy az előzőekben hangsúlyozott komplett reszekcióra törekvés (R0) mellett az ún. *palliatív műtétek* lehetőségét sem szabad kizárni (súlyos vérköpés, nagy fájdalmak, befolyásolhatatlan szeptikus állapot stb. /lsd.: III/B/) Ma hazánkban és még sok civilizált országban a VATS szerepe a tüdőrák kezelésében sem technikailag, sem onkológiailag nem egyértelműen tisztázott, de rutinszerűen semmiképpen nem ajánlott!

A komplett (radikális) reszekcióra törekvés mellett a hörgőplasztikák, anasztomózisok onkológiailag elfogadható, elektív beavatkozások. A tüdőszövet kímélő reszekciók (atípusos, vagy ék, ill. segment) elsősorban funkcionális okok miatt választhatóak. Az adjuvans onkológiai kezelés mérlegelendő.

6.1.1.1. *„0" stádiumú tüdőrák (in situ carcinoma)* esetén a tervezett reszekció lobektomia, de onkológiailag az izolált hörgőreszekció is elfogadható módszer. A sebészi beavatkozás a legkedvezőbb késői eredménnyel jár (80% feletti 5 éves túlélés*) (A evidencia).*

6.1.1.2. *I. II. stádiumban* a komplett reszekció jó esélyt ad a gyógyulásra, az öt éves túlélés az I.stádiumban 50-70%-os lehet, míg a II. stádiumban 40% körüli *(A evidencia).* Ez utóbbi stádiumban vagy lokális recidíva (elsősorban laphám cc.), vagy nyirokrendszeri propagatio (főleg adenocc.-nél) jelenik meg. A klinikai és sebészi stagingben az N_2-t kell kizárni. N_1 esetén az adjuvans kezelés értéke még vitatott.

6.1.1.3. *III/A. stádiumban* előrehaladott daganat áll fenn, elsősorban az operabilitás és reszekábilitás eldöntése pontos klinikai, majd sebészi és pathológiai stádium-meghatározást kíván. N_2 gyanú esetén a nyirokcsomó-státusz pathológiai megítéléséhez leggyakrabban mediastinoscopia szükséges, egyúttal kizárva az N3-t. Intracapsuláris nyirokcsomó áttét esetén napjainkban legelfogadottabb sebészi kezelési taktika a *preoperatív kemoterápia, esetleg radioterápiával kombinálva (neoadjuvans vagy indukciós kezelés).* Az ún. „downstaging" mindig az N-státuszra vonatkozik, a T változása (regressziója) az eredeti reszekciós szintet mai álláspontunk szerint nem befolyásolhatja. A várhatóan 50%-70% feletti remissio, esetleg változatlan állapot („stable disease") mellett thoracotomia jön szóba, illetve következik. A várható 5-éves túlélés 25-40% között kedvezőnek tekinthető, de ezt a posztoperatív adjuvans kezeléssel együtt (kemoterápia folytatása, esetleg radioterápiával kombinálva) lehet elérni. Ennek mellőzése esetén, csak a sebészi reszekcióval jóval szerényebb eredmények várhatóak (5-éves túlélés 20% alatt). Ugyanakkor szembe kell nézni azzal a ténnyel, hogy a multicentrikus értékelések alapján a posztoperatív mortalitas és morbiditas is valamelyest magasabb.

A súlyos vérköpés, nagy, lokális fájdalom, szeptikus állapotot okozó tumor-tályog inkomplet eltávolítása (*palliatív műtét*) nemcsak az életminőséget javítja, hanem a beteg életét is meghosszabbítja. Továbbá ezután már elvégezhetővé válik az adjuvans onkológiai kezelés is.

Különleges helyet foglal el e kezelési csoportban a *sulcus superior tumorok* (Pancoast tumorok) sebészete. A daganat az első bordákat destruálja, a plexus ill. nagyerek érintettségével jár, de egyéb környéki strukturákat is beszűrhet. A ma még legelfogadottabb kezelési algoritmus preoperatív radioterápia (esetleg radiokemoterápia), sebészi reszekció (lobectomia, de parenchyma kímélő műtét is) nyirokcsomó samplinggel, amely után posztoperatív radioterápiával folytatódik. Az öt éves túlélés elérheti a 30-40%-ot. Lényegesen rontja a túlélést a nyirokcsomó érintettség illetve a csigolyatest destrukciója (preoperatív mediastinális staging!).

A *mellkasfalat involváló tumorok* kezelésénél is komplex protokolt érdemes választani. Kérdéses a preoperatív radioterápia szükségessége, de az „en-bloc" tumor-mellkasfal reszekciót radioterápiával szükséges kiegészíteni. A mellkasfali infiltráltság mélységétől függően az 5-éves túlélés elérheti a 35-60%-ot, nyirokcsomó érintettségnél ~ 15%.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

6.1.1.4. A *III/B. stádium* nem minden esetben jelent onkológiai inoperábilitást. A carina tájéki tumorok pulmonectomiával, vagy izolált carina reszekcióval operálhatóak. Jóllehet a mortalitas magas (akár 15-20%), de az 5-éves túlélés megközelíti a 20%-ot. Vena cava superior érintettség, csigolyatest destrukció esetén szelektált esetekben az életminőség javítására palliatív műtétek szóba jöhetnek. A pitvarreszekció illetve rekesz irányába végzett kiterjesztések onkológiai értéke és a késői eredmények szerények, ezek indikációja nagyon kétséges.
6.1.1.5. A *IV. stádiumú* tüdőrák alapvetően nem sebészi eljárással kezelendő. Ugyanakkor bizonyos jól válogatott esetekben az interdiszciplináris gyógyítás a tüdőreszekció lehetőségét is felveti. A tüdőrák *szoliter agyi metastasis* esetén egyéb szervi propagatio kizárása mellett elvileg reszekálható , az 5-éves túlélés megközelítheti a 20%-ot (természetesen az agyi metastasis (radio)sebészi kezelésével kombinálva). Ugyancsak helye lehet a sebészi terápiának a tüdőrák *szoliter mellékvese* és ritkán *májmetastasisok* megjelenése mellett is. Ma már kategórikusan nem jelent onkológiai kontraindikációt a *tüdőrák szoliter tüdőáttéte* sem (azonos lebenyben T_4, más megjelenésben M_1). A tüdőreszekció(k) után a várható 5-éves túlélés 20-25%! *Az alapelv* az, hogy a tüdőrák szoliter metastasisai mellett a reszekciótól csak akkor várható kedvező késői eredmény, ha a primér daganatot komplett(radikális) műtéttel el lehet(ett) távolítani!
6.1.1.6. *Recidív tüdőrákok* vonatkozásában kijelenthetjük, hogy a nyirokrendszerben recidiváló folyamat az onkológiai alapelvek szerint nem sebészileg kezelendő! A re-reszekció indikációjának algoritmusa a metastasis sebészetben alkalmazott elvekhez igazodik. A re-interventio nem technikai kérdés, hanem a komplex onkoterápia alapelvét kell, hogy kövesse!
6.1.1.7. *Szinkron tüdőtumorok előfordulása 1% körül van.* Sokszor nehéz elkülöníteni a szinkron kettős megjelenést a szoliter metastasistól. Az onkológiai kiterjesztésnek ebben az esetben sincs értelme. Emiatt helyesebb döntés akár kétoldali lokalizáció esetén is az egy ülésben végzett reszekció (lehetőség a parenchyma takarékos reszekcióra). Az 5-éves túlélés 20-25% között várható.

6.1.2. A kissejtes tüdőrák sebészi kezelése
A kissejtes tüdőrák sebészi kezelésében a limited és extenzív besorolás némi kaotikus megítéléssel járt. Talán a legtöbb mellkassebész a 70-es évek elejétől következetesen kitartott a TNM rendszer alkalmazása mellett. Ma is ez a sebészi indikáció vezető elve. Alapelv az, hogy az onkológiai operábilitást elsősorban az N-státusz határozza meg. A kedvező eredmények N_0-nál várhatóak *(A evidencia),* de N_1-nél sem kell kategórikusan elvetni a reszekció lehetőségét *(C evidencia).* N_2-nél azonban a műtét értelmetlen, a beteg sorsát akár kedvezőtlenül is befolyásolhatja. A daganat tipizálása után a pontos sebészi staging-gel az *N-státuszt* kell meghatározni (mediastinoscopia, VATS, esetleg PET/CT). Ezt követően a műtétre alkalmas folyamat esetén neoadjuvans kezelést ajánlott kezdeni, majd a klinikai re-staging és extratorakális propagáció kizárását (koponya CT/MR, csontscintigráfia, hasi UH/CT) követően kerülhet sor a thoracotomiára. A posztoperatív kezelés (kemo,-radioterápia) a komplex terápia része. A fenti protokoll után a sebészileg is kezelt betegeknél 15-20%-os, vagy kedvezőbb 5-éves túlélést remélhetünk. A PCR (profilaktikus craniális radioterápia) a radikálisan operált, panaszmentes betegeknél a komplex terápia része!

6.2. Tüdődaganatok sugárkezelése
6.2.1. A tüdődaganatok sugárterápiájának feltételei
Technikai feltételek:
- megavoltos sugárforrás,
- lokalizációs röntgen lehetőség,
- CT alapú besugárzástervezési kapacitás

Klinikai feltételek:
- lokális, ill. locoregionális kiterjedés,
- ismert szövettan,
- megfelelő általános állapot (Karnofsky 70% felett).

Kontraindikációk:
- távoli metastasis,
- empyema, mellkasi izzadmány,
- aktív tbc,
- bármely okú beolvadás,
- 3 ezer alatti fvs-szám, 100 ezer alatti thrombocytaszám,
- súlyos anaemia
- a kezelés testhelyzet tartásának akadálya.

6.2.2. Pancoast tumorok elsődleges ellátása
6.2.2.1. Resecabilis esetben
- 25x1,8 Gy besugárzás, közben
- 1.és 4.héten concurrent kemoterápia

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- 9. héten opus
- 12. és 16. héten konszolidációs kemoterápia

6.2.2.2. Irresecabilis esetben

- irradiatio 50-60 Gy szinkron vagy concurrent kemoterápiával,
- (1,8-) 2,0 Gy-s frakciókban

6.2.3. Kissejtes tüdőrák sugárkezelése

Limitált	Szekvenciális radiokemoterápia:
N0-1-2	2-3× kemoterápia, majd 45-50/2,5 Gy irradiatio kiterjesztett mezőből, majd a kemoterápia folytatása összesen 4-6 kúráig. A sorozat végén változatlan M0 esetén 15×2 Gy teljes agykoponya profilaktikus besugárzás mérlegelése. Konkomittáló radiokemoterápia: 1x kemoterápia, majd 50/2 Gy irradiatio konkomitt. 2. és 3. ciklussal, majd 4. ciklus konszolidációban (max. 6. ciklusig) *(A evidencia)*
Extenzív, de M0	Szekvenciális radiokemoterápia: 2-3× kemoterápia, majd 40-45/2,5 Gy (vagy 10×3 Gy) irradiatio kiterjesztett mezőből, majd a kemoterápia folytatása összesen 4-6 kúráig, a sorozat végén a pulmonalis residuum kiegészítő irradiatiója (10×2-3 Gy) mérlegelése.
M1	Sugárterápia csak palliatív- szimptomás indikáció alapján jön szóba, kivéve: agyi metastasis: 30 Gy frakcionált besugárzás, 4 hét múlva sztereotaxiás agyi pontbesugárzás mérlegelése a residuum(ok)ra.

6.2.4. Nem kissejtes tüdőrák sugárkezelése

6.2.4.1. Operált esetben

pN1	Lobectomiánál takarékosabb műtét esetén a tumorágy + az érintett nyirokrégió 28x1,8=50,4 Gy irradiációja (vagy 50/2 Gy) Lobectomia vagy kiterjesztettebb műtét esetén R_0 rezekciót csak kemoterápiával, R_{1-2}-t + a fenti irradiációval adjuváljuk.
pN2	Postop. mediastinum irradiatio 50-56/2 Gy, csökkenti a rec. arányát, de nem növeli a túlélést.

6.2.4.2. Irresecabilis tumor esetén

bármelyT N0M0 primer tumorra szűkítve 60-66/2 Gy besugárzás, adeno és nagysejtes, éretlen laphámrák esetén szinkron vagy concurrent kemoterápiával

bármelyT N1-2M0 primer tumor + érintett régió 60/2 Gy irradiáció kemoterápiával

bármelyT N3M0 primer tumor 50-60/2 Gy, mediastinum+supraclaviumok 40-50/2 Gy.

Véna Cava-Superior szindroma	Besugárzás kiterjesztett mezőből, szituáció függvényében „decrescendo” frakcionálással (pl. 4-4-3-3-2,5 Gy/nap), vagy hypofrakcionált telekobalt (rács)besugárzás 40Gy összdózisig. (V.cava sup. thrombosis kizárandó, ill. sz.e. stentelés).
M1	Sugárterápia csak palliatív-szimptomás indikációval, kivéve: 1-5 db, egyenként 3 cm átmérő alatti agyi metastasist: frakcionált teljes agykoponya-besugárzás 30 Gy-ig, majd kiegészítő sztereotaxiás boost a residuum(ok)ra. Operált cerebralis metastasis: posztoperatív 30-40 Gy besugárzás frakcionáltan a teljes agykoponyára (feltétel: uralható primer tumor, egyéb áttét hiánya, megfelelő általános állapot. RPA-klasszifikáció szerint, l. agydaganatoknál!)

6.2.4.3. Belgyógyászati szempontból inoperabilis betegeknél sugárkezelés indokolt korai stádiumokban is *(A evidencia)*.

6.2.5. Körkörös trachea, ill. hörgőszűkületet okozó bronchusrák egyéb manifesztáció nélkül

- Intraluminalis brachytherapia 3-5×7,5 Gy 0,5 cm mélységbe, lehetőleg HDR remote AL technikával.
- Egyéb manifesztációkkal (de **M0**): 1-2×10-12,5 Gy intraluminalis brachytherapia 0,5 cm mélységbe + kiegészítő frakcionált teleterápia minimum 50 Gy összdózisban.

6.3. A tüdőrák kemoterápiája

A citotoxikus kemoterápia indikációjának felállításakor figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a kissejtes tüdőrák kemoterápiára jelentősen, míg a nem kissejtes tüdőrák citotoxikus kemoterápiára kevésbé érzékeny daganat. Ennek megfelelően előbbinél a kemoterápia indikációja abszolút, míg utóbbinál relatívnak tekinthető.

6.3.1. A kissejtes tüdőrák kemoterápiája

6.3.1.1. A kissejtes tüdőrák jellemzői:

- gyors lefolyás,
- korai disseminatio,
- gyakran jár együtt paraneoplasiás szindrómával,

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- kezelés nélkül nagyon rövid a túlélés: lokalizált stádiumú betegeknél általában 3 hónap, disszeminált betegeknél 6-8 hét,
- helyi kezelési módokkal (műtét, radioterápia) csak ritkán gyógyítható,
- jelentős érzékenység kemoterápiára és sugárkezelésre.

6.3.1.2. Kezelések sarkköve a kombinált kemoterápia.
Jellemzői:
- a 2-3 gyógyszerből álló kombinációk a legeredményesebbek,
- a standard kemoterápiás kombináció a platina etoposid kezelés *(A evidencia),*
- a keresztrezisztenciát nem adó alternatív kombinációk növelik a terápiás válaszadási arányt, de nem befolyásolják a túlélést.
- első választásként hat ciklus kemoterápiánál többet nem érdemes adni, mivel az ennél több kemoterápiás ciklus alkalmazása esetén a hatékonyság nem növekszik, de nő a toxicitás.
- a dóziseszkaláció javítja a remissiók arányát, de nem növeli a túlélést *(B evidencia).*
- lényeges a javasolt dózisok időbeni teljes kiszolgáltatása.
- másodvonalban is indokolt a kemoterápia alkalmazása *(A evidencia).*

6.3.1.3. Gyakrabban alkalmazott kombinációk kissejtes tüdőrákban

Rövidítések. Cph: cyclophosphamid, q: ciklusok közötti intervallum

Kombináció	***Dózis mg/m²***	***Adagolás***
PE Cisplatin	70-100	1. nap
Etoposid	50-100	1-3 nap q:21 nap
CEV Cph	600-1000	1. nap
Epirubicin	40-60	1. nap q:21-28 nap
Vincristin	1,4 (max. 2 mg összdózisban)	1. nap
EC Etoposid	100	1. nap
Carboplatin	AUC 6	1. nap q21-28 nap
TOP Topotecan	1,5	1-5 nap q21 nap

Egyik kombináció sem bizonyítottan eredményesebb a másiknál.

6.3.1.4. A korlátozott betegség kezelése
A kemoterápia és a sugárkezelés kombinálása tekinthető a standard kezelési metódusnak sequentialis illetőleg konkomittaló formában. A konkomittáló kezelési forma jó általános állapotú betegeknél indokolt. A komplex terápia hatására a terápiás válasz 90% körüli, kb. 60%-os complett remissios aránnyal. Korai stádiumban, főként regionális nyirokcsomó érintettség hiányában a komplex kezelés részeként resectiós tüdőműtét végezhető, neoadjuvans, majd adjuváns kemoterápia kombinációjával.
A központi idegrendszer profilaktikus besugárzása komplett remisszióba került betegeknél indokolt, ennek az átlagos túlélésre gyakorolt pozitív hatása igazolt *(A evidencia).* Csökkenti a klinikailag nyilvánvaló központi idegrendszeri relapsusok számát, ezáltal a betegek életminőségét is kedvezően befolyásolja. A profilaktikus agyi besugárzás esetleges késői mellékhatása klinikai relevanciával nem bír (általában nem jelentős fokú, illetőleg ennek kialakulását a betegek nem érik meg).

6.3.1.5. A kiterjedt betegség kezelése
Alapvető a kombinált citotoxikus kemoterápia alkalmazása. A jelenlegi terápiás standard a platina etoposid kezelés. Az eredmények rosszabbak, mint a korlátozott betegségeknél elérhetők: a javulási arány 60%, a teljes remissiók aránya 15-30%. Az átlagos túlélés 8-10 hónap, a 2 éves túlélés 10% körüli, 5 éves túlélés anekdotikus.

6.3.1.6. Recidíva, progressió
Ha a remissio három hónapig, vagy annál tovább tart (kemoterápiára érzékeny daganat) az eredeti hatékony kombináció visszaadása szükséges.. Amennyiben az első választásként adott kemoterápia közben progressziót észlelünk, illetőleg a daganat a kemoterápia befejezése után három hónapon belül progrediál (kemoterápiára rezisztens daganat) második választásként CEV kezelés, illetőleg topotecan monoterápia választandó. A topotecan kezelés platina rezisztens esetekben,

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

agyi metastasis kialakulásakor preferálható.A második választásként adott kemoterápiával elérhető terápiás válasz jóval alatta marad az első választásként elérhető terápiás válasznak és a túlélési mutatatók is szerényebbek.

6.3.1.7. A kemoterápia sugárkezeléssel történő kombinálása palliatív céllal:
- agyi áttét,
- csontáttét,
- patalógiás fractura,
- gerincvelő-compressio,
- bronchusobstructio,
- vena cava superior compressio

esetén szükséges.

6.3.2. A nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája.

6.3.2.1. A nem kissejtes tüdőrák jellemzői:
- lassabb lefolyású, mint a kissejtes tüdőrák
- korai stádiumban sebészi kezeléssel a betegek egy részénél gyógyulás érhető el
- eltérő patológiai típusok, azonos terápiás elvek
- kezelés nélkül 3-4 hónapos átlagos túlélés
- mind kemoterápiára, mind sugárkezelésre kevésbé érzékeny, mint a kissejtes tüdőrák

6.3.2.2. Az alkalmazott kombinált kemoterápia jellemzői:
- kettős kombinációjú kemoterápia alkalmazása szükséges *(A evidencia)*
- csak jó általános állapotú betegek esetén (PS 0-1) indokolt a citotoxikus kemoterápia adása
- platina bázisú harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerekkel való kombinált kemoterápia alkalmazása a standard kezelési metódus *(A evidencia)*
- a harmadik generációs citotoxikus szerek egymással való kombinálása a túlélést nem javítja
- a harmadik generációs kemoterápiás szerek platinával való kettős kombinációjú kemoterápiás protokolljai között nincs lényeges hatékonyságbeli különbség *(A evidencia)*
- az alkalmazandó kemoterápiás protokoll megválasztásánál többek között az eltérő toxicitás, a költség-hatékonyság játszik szerepet *(B evidencia)*
- az első választásként javasolt kemoterápiás kezelések száma négy (a kemoterápiára reagálók esetén maximálisan hat ciklus adható)
- másodvonalban is indokolt a kemoterápia alkalmazása *(A evidencia)*

A nem kissejtes tüdőrákban hatékonynak bizonyultak a második generációs citotoxikus kemoterápiás szerekből az ifosfamid, mitomycin C, vindesine, vinblastine, cisplatin, carboplatin, epirubicine, etoposid, teniposide. Hatékonynak bizonyult harmadik generációs citototoxikus szerek: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed. A monoterápiában alkalmazott kezelésre javulók aránya (response rate) 5-20% között van.
Számos tanulmány bizonyítja a kombinált kemoterápia kedvező hatását előrehaladott betegségben. A kezelésre javulók aránya (reponse rate) 30-40% között van. Legjobb eredmény a kedvező prognózisú, jó általános állapotú betegeknél figyelhető meg. Teljes remissio ritkán érhető el, és általános tartama nem haladja meg a két évet. A kombinált citotoxikus kemoterápiával a kezelés nélküli várható 3-4 hónapos túlélés megduplázható.

6.3.2.3. Nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája (ajánlott protokollok)

Gemcitabine	1250 mg/ m^2 i.v. 1. 8., nap
Cisplatin	70 mg/m^2 i.v. 1. nap
21 naponként	

Gemcitabine	1200 mg/ m^2 i.v. 1. 8., nap
Carboplatin	AUC 5 iv. 1. nap
21 naponként	

Paclitaxel	175 mg/m^2 iv. 1. nap
Carboplatin	AUC 6 iv. 1. nap
21 naponként	

Paclitaxel	175 mg/m^2 iv.1. nap
21 naponként	

Etoposid	100 mg/m^2 i.v. 1-3. nap
Cisplatin	100 mg/m^2i.v. 1. nap
28 naponként	

Carboplatin	AUC 6 i.v. 1. nap
Etoposid	100 mg/m^2 i.v.1-3. nap
21 naponként	

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Paclitaxel	175 mg/m^2 iv. 1. nap
Cisplatin	75 mg/m^2 i.v. 1. nap
21 naponként	

Docetaxel	75 mg/ m^2 i.v. 1.nap
Cisplatin	75 mg/ m^2 i.v. 1. nap
21 naponként	

Docetaxel	75 mg/ m^2 i.v. 1. nap
Carboplatin	AUC 6 iv.1. nap
21 naponként	

Cisplatin	80 mg/ m^2 i.v. 1. nap
Vinorelbine	30 mg/ m^2 i.v. 1. 8. nap
21 naponként	

Gemcitabine	1000 mg/ m^2 i.v. 1. 8, 15. nap
28 naponként	

Docetaxel	75 mg/ m^2 i.v. 1. nap
21 naponként	

Vinorelbine	30 mg/ m^2 i.v. 1. 8, 15. nap
28 naponként	

Mitomycin	6 mg/m^2 i.v.1. nap
Ifosfamid	3 g/m^2 i.v.1. nap
Cisplatin	70 mg/m^2 i.v. 1. nap
28 naponként	

Etoposid	50 mg/m^2 i.v. 1-5. 29-33. nap
Cisplatin	50 mg/m^{2}i.v. 1.8. 29.36. nap
	Konkomittáló sugárterápiával

Paclitaxel	50 mg/m^2 iv. hetente
Carboplatin	AUC 2 iv. hetente
	Konkomittáló sugárterápiával

Docetaxel	30 mg/ m^2 i.v. 1.8.29.36 nap
Cisplatin	30 mg/ m^2 i.v. 1.8.29.36 nap
	Konkomittáló sugárterápiával

Pemetrexed	500 mg/m^2 i.v. 1. nap
21 naponként	

Gemcitabine	1250 mg/m^2 i.v. 1. nap
21 naponként	

6.3.2.4. Neoadjuváns kemoterápia

Az I-es és II-es stádiumban neoadjuváns kemoterápia adása a klinikai gyakorlatban nem indokolt. A III/A (N2) stádiumban alkalmazott két-három ciklus kemoterápia után 50% feletti remissziót lehet elérni, javul a reszekciós ráta és növekszik az átlagos túlélési idő, így ebben a stádiumban két-három ciklus neoadjuváns kemoterápia alkalmazható.

6.3.2.5. Adjuvans kemoterápia

Az ablasztikus resection átesett I/A stádiumú betegeknél adjuváns kemoterápia alkalmazása nem indokolt *(A evidencia)*. I/B stádiumban az adjuváns kemoterápia túlélésre gyakorolt pozitív hatása nem bizonyított *(B evidencia)*. A II-es és a neoadjuváns kemoterápiában nem részesült III-as stádiumú, ablasztikus resection átesett betegeknél az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján három-négy ciklus platina bázisú kemoterápia adása indokolt, figyelembe véve a beteg általános állapotát, életkorát, társbetegségeit *(A evidencia)* .

6.3.2.6. Kombinált radiokemoterápia

A lokálisan kiterjedt nem reszekábilis (III/A bulky N2, III/B stádium) betegek esetén a komplex daganatellenes kezelés megvalósítása a cél. A szekvenciálisan adott radio-kemoterápiánál jobb túlélési eredmények mutatkoznak a konkomittáló alkalmazási módokban. A konkomittáló radiokemoterápia alkalmazása jó általános állapotú betegek esetén jön szóba, mivel a toxicitás növekszik. *(A evidencia)*

6.3.2.7. IV-es stádiumú betegek kemoterápiája

A harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerek platina bázisú kettős kombinációjú kemoterápiája tekinthető a standard kezelési metódusnak. A túlélés megduplázódik a kezeletlenekhez képest és a betegek 50%-a éli meg az egy évet. A kemoterápia hatékonyságának megítélése legalább két ciklus után lehetséges, majd a második ciklus kemoterápia után 3-4 héttel restaging vizsgálatok szükségesek. A terápiás válasz függvényében dönthetünk a további kezelésről. A bevacizumab bizonyított hatékonyságú, nem planocelluláris karcinómás betegek esetében, platina bázisú kombinált kemoterápiával együtt alkalmazva *(A evidencia)*.

6.3.2.8. Második választásként adott kemoterápia

Jó általános állapotú betegeknél második választásként is alkalmazandó a kemoterápia, mindig monoterápiában. A standard kezelési mód a docetaxel kezelés. Újabb vizsgálat a pemetrexed másodvonalbeli alkalmazásának hatékonyságát

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

equivalensnek találta a docetaxel hatékonyságával, jobb toxicitási profillal. A per os alkalmazható erlotinib monoterápia mind másod- mind pedig harmadvonalban is indikálható *(A evidencia)*. Figyelembe véve az első vonalban alkalmazott terápiás protokollban szereplő szereket, második vonalban a paclitaxel, gemcitabine és a vinorelbine monoterápia is adható. A másodvonalban alkalmazott kemoterápia kiválasztásában a költség-hatékonysági szempontok, az alkalmazás módja, a kezelések eltérő toxicitási profilja adhat támpontot.

IV. Rehabilitáció

V. A betegek gondozása

7. Gondozás

7.1. Prevenció

7.1.1. Primer prevenció: a tüdőrákos betegségek esetében nagy bizonyossággal megállapítható a dohányzás kóroki szerepe. A betegek 90%-a dohányzik, vagy dohányzott rendszeresen. A tüdőrák primer prevencióját az jelenti, ha valaki nem dohányzik. A dohányosok esetében pedig a leszokás ajánlott minden életkorban *(A evidencia)*.

7.1.2. Szekunder prevenció: jelenleg nem áll rendelkezésre olyan szűrési módszer, amely lakosságszűrés formájában alkalmas lenne a tüdőrák szűrésére. A tüdőrák rizikó csoportját képező 40 év feletti dohányosok évenkénti mellkas röntgen vizsgálata növelheti az esélyét a korábbi stádiumban történő felfedezésnek és a reszekabilitásnak.

7.2. Prognózis

A korai felfedezésen és a szűrésen kívül a túlélést jelentősen befolyásoló tényezők a betegség stádiuma, a daganat szövettani szerkezete, a beteg általános állapota, társbetegségei. Az 5 éves túlélés esélyei stádiumok szerint:

I. stádium 55-80%
II. stádium 30-50%
IIIa. stádium 10-30%
IIIb. stádium 4%
IV. stádium 1%

7.3. Követés

7.3.1. Az ablasztikusan rezekált tüdőrákos betegek követése

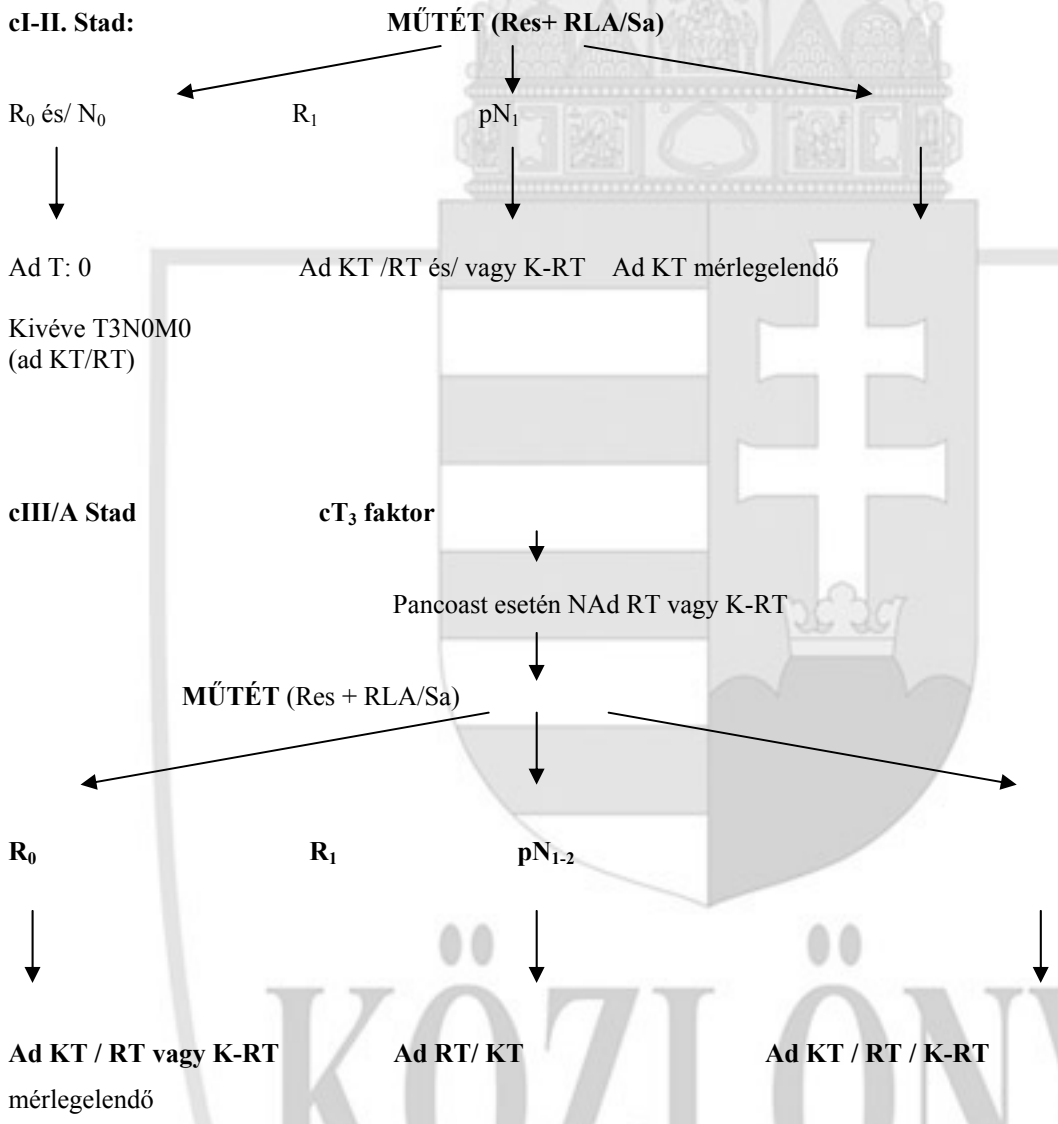
Vizsgálat	Műtét után eltelt idő		
	1-2 év	**3-5 év**	**5 év után**
Fizikális vizsgálat	3 havonta	6 havonta	évente
Mellkas-röntgenvizsgálat	Műtét utáni statusrögzítés, majd 3 havonta	6 havonta	évente
CT	Műtét utáni státusz rögzítés, majd recidíva gyanúja esetén	recidíva gyanúja	recidíva gyanúja
MRI **PET**	recidíva gyanú esetén, speciális esetben recidíva gyanú esetén, speciális esetben	recidíva gyanú esetén, speciális esetben recidíva gyanú esetén, speciális esetben	recidíva gyanú esetén, speciális esetben recidíva gyanú esetén, speciális esetben
Ultrahang	metasztázis gyanú esetén	metasztázis gyanú esetén	metasztázis gyanú esetén
Tumor marker	nincs specifikus	nincs specifikus	nncs specifikus
Csont-izotópvizsgálat	panasz esetén	panasz esetén	panasz esetén

Egyéb vizsgálatok recidíva gyanúja esetén

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

8. A malignus tüdődaganatok kezelésének algoritmusa

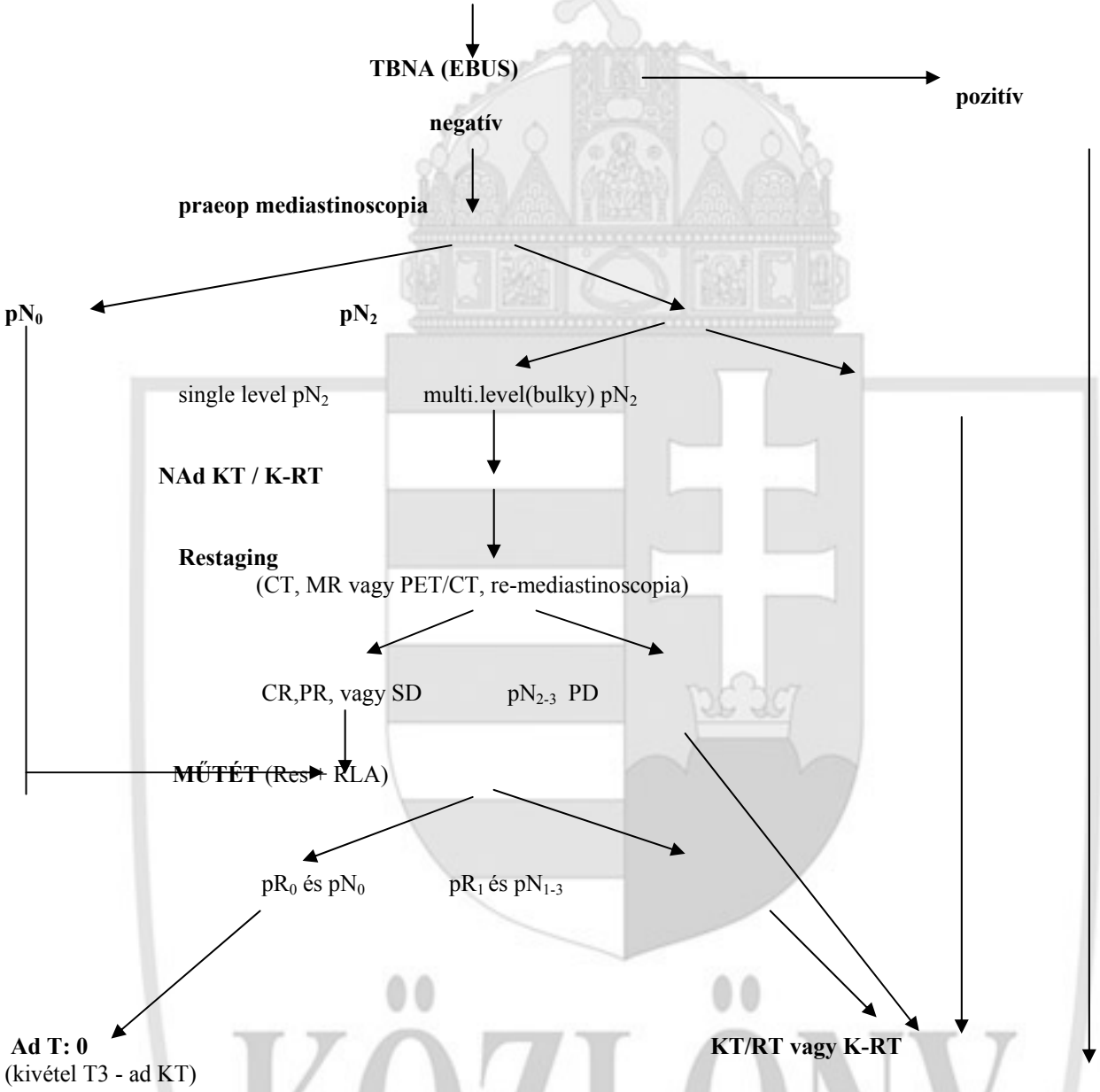
NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer - nem kissejtes tüdőtumor)



Rövidítések: Res (resectio), **RLA** (radikalis lymphadenectomia), **Sa** („sampling"- ny.cs. mintavétel) **Ad** (adjuvans), **Nad** (neoadjuvans), **T (**terápia), **KT (**kemoterápia), **RT** (radioterápia), **K-RT** (kemo-radioterápia), **R_0** (nincs tumor residuum), **R_1** (tumor residuum), **CR** (complet remissio), **PR** (partialis remisso), **SD** (stabil disease), **PD** (progressív disease), **c** (klinikai staging), **p** (pathológiai staging)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

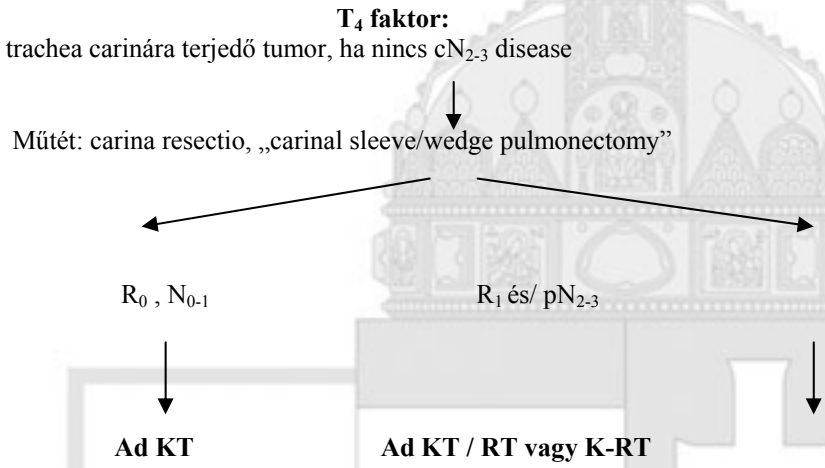
III/A Stad: cN_2 faktor **(„N_2 disease”/CT, MR, PET/CT pozitivitás alapján/)**



Rövidítések: Res (resectio),**RLA** (radikalis lymphadenectomia),**Sa**(„sampling”- nycs. mintavétel) **Ad** (adjuvans), **Nad** (neoadjuvans), **T (**terápia), **KT (**kemoterápia), **RT** (radioterápia), **K-RT** (kemo-radioterápia), **R_0** (nincs tumor residuum), **R_1** (tumor residuum), **CR** (complet remissio), **PR** (partialis remisso), **SD** (stabil disease), **PD** (progressív disease), **c** (klinikai staging), **p** (pathológiai staging)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

III/B Stad (T4 ill. N_3): definitív KT/RT vagy K-RT



IV. Stadium (M_1 faktor): definitív KT

Műtét csak kivételes esetben: bronchus NSCLC + solitaer cerebralis metastasis:

Stratégia: „R_0” cerebralis metastasectomia/radiofrekvenciás ablatio vagy stereotax. sugársebészet

↓

Thoracotomia (ha részresectió lehetséges, és nincs N_{2-3})

↓

Ad KT

Műtét csak kivételes esetben: bronchus NSCLC + solitaer mellékvese metastasis:

Stratégia: Thoracotomia (ha részresectió lehetséges, és nincs N_{2-3})

↓

Ad KT

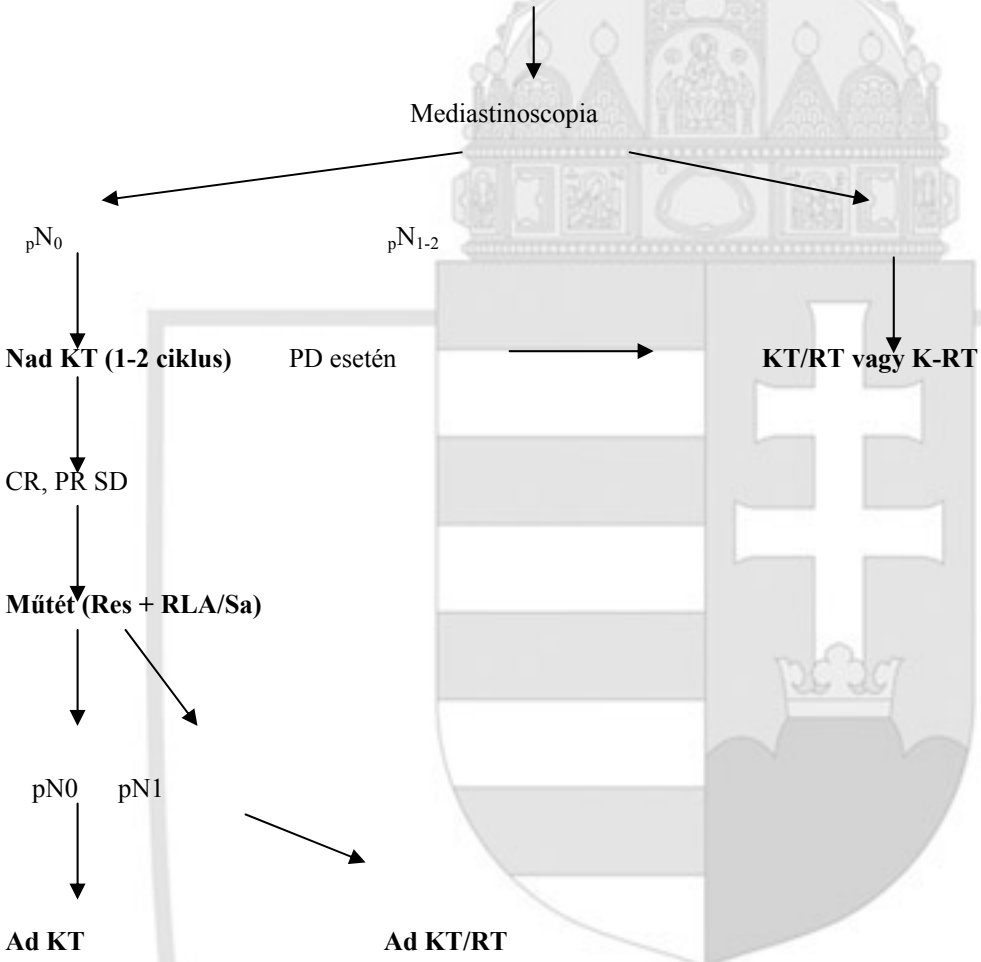
Rövidítések: Res (resectio), **RLA** (radikalis lymphadenectomia), **Sa** („sampling”- nycs. mintavétel) **Ad** (adjuvans), **Nad** (neoadjuvans), **T (**terápia), **KT (**kemoterápia), **RT** (radioterápia),**K-RT** (kemo-radioterápia), **R_0** (nincs tumor residuum), **R_1** (tumor residuum), **CR** (complet remissio), **PR** (partialis remisso), **SD** (stabil disease), **PD** (progressív disease), **c** (klinikai staging), **p** (pathológiai staging)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

SCLC (kissejtes tüdőrák) : általában KT és/ K-RT

Műtét a következő esetben :

cI-II. Stadium



Megjegyzés**:** CR esetén PCI

Rövidítések: Res (resectio), **RLA** (radikalis lymphadenectomia), **Sa** („sampling"- nycs. mintavétel) **Ad** (adjuvans), **Nad** (neoadjuvans), **T (**terápia), **KT (**kemoterápia), **RT** (radioterápia), **K-RT** (kemo-radioterápia), **R_0** (nincs tumor residuum), **R_1** (tumor residuum), **CR** (complet remissio), **PR** (partialis remisso), **SD** (stabil disease), **PD** (progressív disease), **c** (klinikai staging), **p** (pathológiai staging) **PCI** (prophylacticus agyi irrad.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimum-követelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

Szakirodalom

1. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007, 132:1-19
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2008.
3. Kovács, Ostoros, Szondy: Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya malignus mezoteliomája Medicina Kiadó, Budapest. 2006.
4. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of small cell lung cancer (SCLC).
5. Sedrakyan A, Hunt I, Hill J. *Multimodality treatment in non small cell lung cancer surgery. in: Treasure T et al. The Evidence for Cardiothoracic Surgery; tfm Publishing Ltd - First Edition 2005:55-62.*
6. Kecskés L. Tüdődaganatok szakmai irányelve. Az Egészségügyi Minisztérium hivatalos irányelve. In: Sebészeti Útmutató 2005 - klinikai irányelvek kézikönyve. A Sebészeti Szakmai Kollégium irányelvei (Szerk. Dr. Jakab ferenc). 2005. 211-219. Budapest. 2005.
7. Kecskés L. A tüdő malignus daganatai. In: Sebészeti Útmutató - Klinikai irányelvek kézikönyve. 2002. június Különszám 177-184.
8. Hunt I. Screening for lung cancer: the current evidence in: Treasure T et al. The Evidence for Cardiothoracic Surgery; tfm Publishing Ltd - First Edition 2005:17-26.
9. Hunt I, Thomas L. Classification and staging of lung cancer. in: Treasure T et al. The Evidence for Cardiothoracic Surgery; tfm Publishing Ltd - First Edition 2005:27-38.
10. Fountain S W. Curative intent surgery for lung cancer. in: Treasure T et al. The Evidence for Cardiothoracic Surgery; tfm Publishing Ltd - First Edition 2005:39-48.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/16/suppl.
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmnai protokoll kéziratát a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák szakmai kollégiumai részéről felkért multidiszciplináris munkacsoport (szakértő panel) állította össze. A szakértői panel munkájában való közreműködésre történő felkérés elsődleges szempontja a protokoll témája szerinti társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus megteremtése volt.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú" ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú" ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú" ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú" ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V.18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által"-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a vese daganatok ellátásáról

Készítette: *a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,*
a témában érintett Urológiai, Radiológia és Nukleáris Medicina Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb tényked összessége tekintetében.

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team - ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamatszabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrálását és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

A szakmai ajánlások leírása

1. Általános alapelvek

Az utóbbi évtizedekben a malignus vesedaganatok gyakorisága lassú növekedést mutat. Leggyakrabban 45-70 év közötti életkorban fordul elő, de az utóbbi évtizedben egyre több betegnél jelentkezik 17-40 év között is.
Előfordul, hogy csak a távoli áttétek kialakulása után kerül sor a diagnózisra.

Vesesparenchyma tumorok előfordulása és mortalitása Magyarországon 2001-2006. között a Magyar Rákregiszter adatai alapján

	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
Esetszám	1853	1875	1973	1920	1930	2025
Ráta (100.00 férfira vonatkoztatva)	20,5	20,5	20,8	20,7	22,0	22,2
Ráta (100.00 nőre vonatkoztatva)	14,2	14,7	16,3	15,4	14,4	16,1
Halálok (esetszám)	756	691	725	720	671	

1.1. Etiológia

Pontosan nem ismert (dohányzás, elhízás, kávé, állati zsírok, antihypertensiv terápia számításba jönnek). Legeffektívebb profilaxis a dohányzás kerülése.
A tumoros folyamat diagnózis felállításakor az esetek 60-70%-ban szervre lokalizált, 5-10%-ban localisan előrehaladott, és 15-20%-ban távoli áttéteket okoz. A korai, I-II. klinikai stádiumban is számolnunk kell relapsussal. Az 5 éves relapsusmentes túlélés I-es stádiumban ~90%, II-es stádiumban ~70-80%.

Primer tumor

A világossejtes veserák (hypernephroma, Grawitz-tumor) a leggyakoribb felnőttkori rosszindulatú vesedaganat. A férfi-nő arány 3:2. A vesekéregben alakul ki, a proximális kanyarulatos csatornákat bélelő sejtekből.
Általában sporadikusan fordul elő. Nagyon ritka az autosomalis dominánsan öröklődő familiáris halmozódás. Von Hippel-Lindau szindrómában 40%-ban fordul elő világos sejtes veserák. Kétoldali malignus vesedaganat (szinkron és aszinkron forma) a vesedaganatok 1-3,8%-ban fordulnak elő.

A vesesejtes rák szövettani altípusai:

- Világossejtes veserák (Grawitz tumor - proximális tubulusból indul ki) 75-80%
- Papillaris carcinoma (chromophil carcinoma - proximális tubulusból indul ki) 12-14%
- Cromophob carcinoma (vesekéreg gyűjtőcsatornáiból indul ki) 4-6%
- Oncocytoma (vesekéreg gyűjtőcsatornáiból indul ki) 2-4%
- Bellini-féle carcinoma (vesevelő állomány gyűjtőcsatornáiból indul ki) 1%

A primer tumor terjedése
Lokálisan a tumor a vesekelyhekbe, vesemedencébe terjedhet, ill. áttörheti a vese tokját, a perirenalis zsírszövetet beszűrheti és eléri a Gerota-fasciát. Ráterjedhet a mellékvesére. Betörhet a vesevénába, a v. cava inferior infra- és supradiaphragmaticus részébe, infiltrálhatja az izmokat (m. psoas), beleket, májat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A regionalis metastasis irányai
A parenchymatumor regionalis nyirokcsomói: hilaris, paraaorticus és paracavalis juxtaregionalis régiókban vannak. A vese-üregrendszer és ureter daganatainak regionalis nyirokcsomói a hilaris, a hasi aorta melletti, a paracavalis és intrapelvicus nyirokcsomók (az ureter lefutásának megfelelően).

1.2. Szövettani típus

1.2.1. Jóindulatú hám eredetű daganatok

Papilláris adenoma. Kis méretű, 0,5 cm-nél kisebb átmérőjű, rendszerint a kéregállomány külső részében kialakuló daganat. Világos citoplazmájú kis sejtekből áll, szerkezet papilláris vagy tubuláris. Differenciáldiagnosztikailag el kell különíteni a világos sejtes carcinomától. Cytogenetikailag a papilláris adenoma jellemzője a 7 és 17 chromosoma trisomiája vagy a 17-es chromosoma tetrasomiája.

Vese oncocytoma
A vese kéregállományának jóindulatú daganata (korábban 'granuláris' vese sejtes
daganat). Átlagosan 2 cm átmérőjű, de 12 cm nagyságot is elérhet. Jellemző rá a centralis csillag alakú heg. Makroszkóposan mahagoni-barna színe megkülönbözteti a többnyire világossárga színű vesesejtes carcinomától. Fénymikroszkópos vizsgálatkor a monomorph daganatsejtek cytoplasmája eosinophil szemcsés, finomszerkezetére jellemzően mitochondrium gazdag. A sejtmag centralisan helyezkedik el, kerek, vesiculáris. Kétmagvú sejtalakok is megjelenhetnek.
Genetikai háttér: fő jellemző az Y és 1 chromosoma deléciója, telomerikus asszociációk, reciprok transzlokáció t(5;11)(q35;q13).
Markerek: cytokeratin AE1/AE3 +, CD117+ (többnyire), CK7-, vimentin-, vese sejt (RCC) antigén negatív.

1.2.2. Világossejtes vesesejtes carcinoma (vese-adenocarcinoma, hypernephroma vagy Grawitz-tumor)

Markerek: Magas molekulasúlyú cytokeratn -, carcinoembrionális antigén (CEA) :-, inhibin-, mucin-, alacsony molekulasúlyú cytokeratin +, eptheliális membran antigén (EMA) +, vimentin:+, CD10+, vese sejtes (RCC) antigén: +.

1.2.3. Egyéb carcinomák

Papilláris vesesejtes carcinoma

Chromophob vesesejtes carcinoma

Gyűjtőcsatorna (Bellini-ductus) típusú vesesejtes carcinoma
A vese 'collecting ductus carcinomája' ritkán előforduló a többi daganattól eltérő elváltozás, ami a vese velőállományában elhelyezkedő gyűjtőcsatornáiból indul ki. Várhatóan intermedier vagy magas malignitási fokozatú, kedvezőtlen prognózisú daganat. A gyűjtőcsatorna carcinoma típusosan a velőállományra lokalizálódik, de beterjedhet a kéregállományba is. A legtöbb betegnél metasztázis jelenik meg és a diagnózis felállítása utáni túlélés két évnél rövidebb.
Szövettani szerkezete változatos lehet, tubulopapilláris, tubuláris, solid és sarcomatoid típusa ismert. Kifejezett stromalis desmoplasia, angiolymphatikus invázió és kifejezett inflammatorikus beszűrődés a jellemzői. A sejtek cytoplasmájában mucin előfordul.
Genetikai háttér: 8p és 13 chromosoma deléciója, többek között.
Markerek: pancytokeratin AE1/AE3 +, alacsony és a magas molekulasúlyú (CAM5.2, CK19 és CK34βE12) cytokeratin +, EMA+, vimentin+.

Táblázatban:
A kórszövettani lelet tartalmazza a következő adatokat:
Szövettani típus*
Nuclearis grade (Fuhrman)
Legnagyobb daganat-átmérő
Vese körüli zsírszövetben invazió jelenléte vagy hiánya
A nagy vese vénában invazió jelenéte vagy hiánya, az érfal érintettségét külön jelezni kell
Az angiolymphatikus rendszer mikroszkópikus méretű inváziója**
Sebészi szél státusza
Mellékvese státusz (sebészi eltávolítás esetén) - ha érintett: direkt invázió vagy metasztázis
Regionális nyirokcsomó státusz (ha eltávolításra került)
Egyéb fontos adatok (egyéb elváltozások: például szerzett cisztás vese betegség, adenomatosis).
Jelölések magyarázata: *= a sarcomatoid vese sejtes carcinomát külön fel kell tüntetni. ** = célszerű feltüntetni, jelenléte valószínűleg prognosztikai értékű .

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.2.4. Carcinoma

1.2.4.1. Vesesejtes carcinoma (vese adenocarcinoma, hypernephroma vagy Grawitz-tumor). A veseparenchyma malignus hám eredetű daganata. A daganatsejtek köb alakúak vagy hengerdedek, acinaris, tubularis, cysticus és papillaris szerkezetet képeznek, amelyek változatos alakúak és nagyságúak lehetnek. Néhány daganatban kötegekbe, tömött szigetekbe rendezett sejtszaporulat is előfordul, más daganatokra ez a kép nem jellemző. A daganatsejtek cytoplasmája általában széles, többnyire finom szemcsés, lipidben és glikogénben gazdag. Az oncocyter típus ritka, azonban elég gyakori a vegyes típusú vesesejtes carcinoma. Az intersitialis állományra általában a keskeny kötőszöveti sövények és gazdag érhálózat jelenléte a jellemző, ez utóbbiból adódik a nemritkán több gócban jelentkező bevérzés a daganatban.

1.2.4.2. Egyéb carcinomák. Míg a legtöbb vesesejtes carcinoma a kanyarulatos csatornákból indul ki, addig ritkán a vese velőállományában is kifejlődhet carcinoma. Ez az összegyűjtő csatornákra emlékeztető szövet szerkezetét utánozhatja.

Szövettani klasszifikáció (Storkel 1989)

Sejt típus	Növekedési forma	Cytogenetikai jellemzők	Incidencia
Világos sejtes	acinaris vagy sarcomatoid	3p-	75-85%
Chromophil	papillaris vagy sarcomatoid	+7, +17, -Y	12-14%
Chromophob	solid, tubularis vagy sarcomatoid	Hypodiploid	2-4%
Oncocyta	daganat fészkek	?	
Gyűjtőcsatorna	papillaris vagy sarcomatoid	**?**	1%

A vese parenchymából kiinduló adenomák, carcinomák, oncocyták Thoenes szerinti osztályozása:

Cytológiai felépítés (daganatsejt típusa	világos sejtes („üres" plasma)
chromophob (világos, de nem „üres" plasma)	
chromophil (basophil/eosinophil)	
oncocytás	
	orsósejtes/pleomorph sejtes („sarcomatoid")
Histológiai felépítés (növekedési forma)	kompakt
	acinaris (fészkes)
	tubulopapillaris (tubularis, papillaris)
	cysticus

Cytológiai malignitási fokozat (grading)
(Az oncocytomákra a grading nem alkalmazható)

GI	enyhe sejtmagatypia
GII	középsúlyos sejtmagatypia
GIII	súlyos sejtmagatypia

A prognózis megítéléséhez segítséget jelent a daganatsejtek morphológiai megítélésén alapuló grading is.

Grade 0	Nincs anaplasia
Grade 1	Jól differenciált tumor
Grade 2	Közepesen differenciált tumor
Grade 3	Gyengén differenciált tumor
Grade 4	Dedifferenciált tumor

Molekuláris szempontból a vesedaganatok jól elkülöníthető alcsoportokba sorolhatók:

Világos sejtes carcinoma	VHL		75%
Papillaris 1 típus	c-Met onkogén	5%	
Papillaris 2 típus	Fumarat hydratase mutáció (Krebs-cilus)	10%	
Chromophob	BHD -Birt-Hogg-Dubé szindróma	5%	
Oncocytoma	BHD -Birt-Hogg-Dubé szindróma	5%	

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.3. Várható biológiai viselkedés

Veseparenchyma malignus tumorai. Nagyon sokáig tünetmentes lehet. Leggyakoribb tünetek: haematuria (70%), fájdalom (50%), tapintható hasi resistencia (15-35%), láz (20-37%), hypertensio (5-10%), anaemia (10-21%), polyglobulia (2-3%). Gyakran a daganat tünetmentes állapotban más irányú vizsgálat során derül ki, vagy távoli áttétek által okozott tünetek miatt történt kivizsgálás során kerül sor a diagnózisra.

A legfontosabb prognosztikai faktor az anatómiai kiterjedés, azaz a stádium. Az 5 éves túlélés vonatkozásában a legrosszabb eredmény az orsósejtes daganattól várható. A sejtek DNS-tartalma alapján az aneuploid tumorok a klinikai stádiumtól és a szövettani grade-től függetlenül agresszívebbek és rosszabb prognózisúak. Ezek a daganatok korábban szűrik be a vese tokját.
Gyakran kis vesedaganat lymphogen vagy haematogen áttétet képez, máskor nagy daganat is a tokon belül marad. Leggyakrabban a tüdőbe (55%), a májba (33%), a csontba és a mellékvesékbe (19%) ad áttétet. A primer tumor eltávolítása után igen ritkán az áttétek spontán regressiot mutathatnak.
A szövettani típustól függetlenül a leromlott általános állapot (performance status), a magas vvt. süllyedés, az alacsony haemoglobin, a magas LDH, az emelkedett calcium szint és a nephrectomia hiánya rossz prognózist jelez.
I-II. stádiumú betegek több mint 50%-a legalább 10 évig él. Nephrectomia után a relapsusok több, mint 80%-a 3 éven belül jelentkezik. A relapszusig eltelt idő median 15-18 hónap. A prognózis annál rosszabb, minél korábban jelentkezik a betegség kiújulása. Ritkán 15 év elteltével is recidíva alakulhat ki.

Stádium	5 éves túlélés	10 éves túlélés
I.	56-80%	20-66%
II.	47-67%	20-66%
III.	34-51%	15-38%
IV.	2-14%	0-7%

1.4. TNM besorolás (UICC-2002)

Veseparenchyma

Tx	Primer tumor nem ítélhető meg
T0	A primer tumor jelenléte nem igazolható
T1	A tumor legnagyobb átmérője ≤ 7 cm, csak a vesére terjed ki.
T1a	A tumor legnagyobb átmérője ≤ 4 cm , csak a vesére terjed ki.
T1b	A tumor legnagyobb átmérője > 4 cm, de ≤ 7 cm, csak a vesére terjed ki
T2	A tumor > 7 cm, csak a vesére terjed ki
T3a	A tumor ráterjed a mellékvesére vagy a perinephricus szövetekre, de nem infiltrálja a Gerota-fasciát
T3b	A tumor beterjed a v. renalisba vagy a v. cavába
T4	A tumor áttörte a Gerota-fasciát és involválja a környező szerveket
Nx	Regionalis nyirokcsomók nem ítélhetők meg
N0	Nincs regionalis nyirokcsomó metastasis
N1	1 db 2 cm-nél kisebb, azonos oldali nyirokcsomó metastasis
N2	1 db 2-5 cm közötti nyirokcsomó metastasis, vagy több nyirokcsomó metastasis, de legnagyobb átmérőjük nem haladja meg az 5 cm-t
N3	5 cm-nél nagyobb nyirokcsomó metastasis
M0	Nincs távoli metastasis
M1	Távoli metastasis mutatható ki

Klinikai stádium

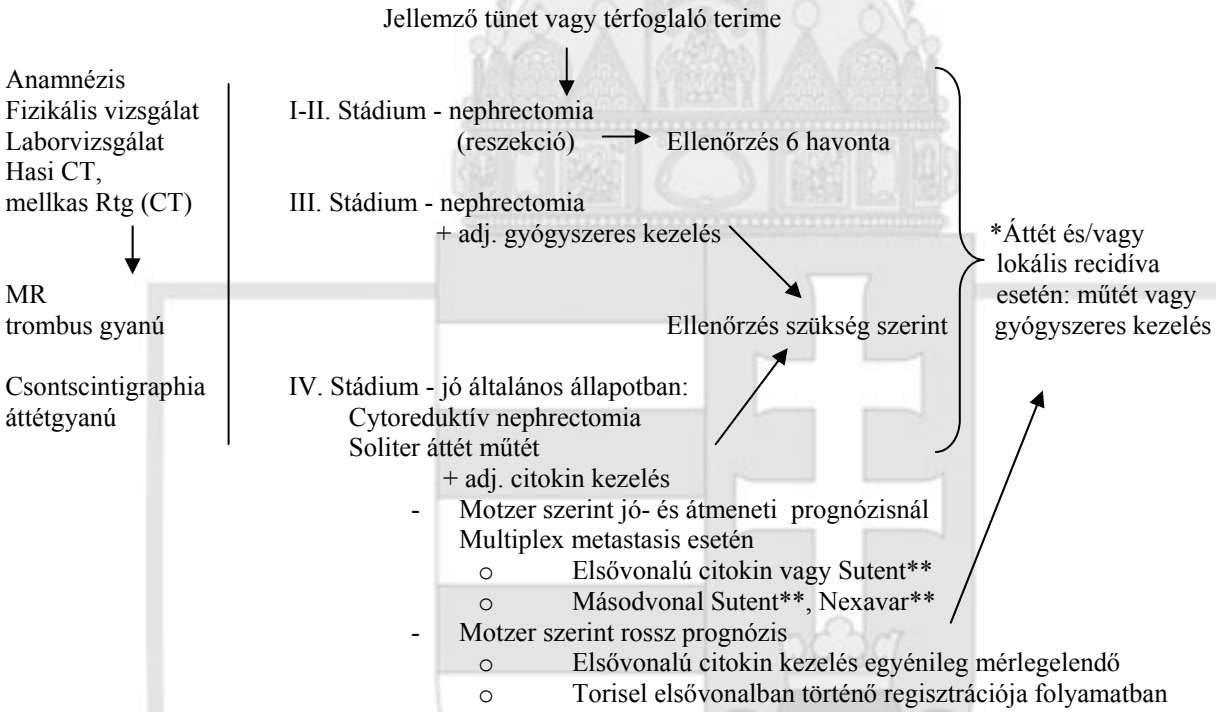
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1-3b	N0-1	M0
Stádium IV	T4	N0-3	M0
	T1-4	N2-3	M0
	T1-4	N0-3	M1

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnózis

2.1. Diagnosztikai algoritmus (1/a. táblázat)

1/a. táblázat



*Citokin terápia utáni relapsus vagy refrakter állapotban. Áttét és/vagy localis recidíva esetén műtét és/vagy gyógyszeres kezelés.

** Finanszírozása még nem megoldott.

2.1.1. Klasszikus panasz triád a vérvizelés, derékfájdalom, és tapintható hasi terime együtt ritkán fordul elő, ebből leggyakoribb a vérvizelés. Speciális tünet a gyorsan kialakuló varicokele. Általános tünetek az ismeretlen eredetű láz, vérszegénység, fogyás és a paraneoplasztikus syndromának felfogható bőrjelenségek. Áttét miatt is jelentkezhet az első tünet, a csontfájdalom, légzési zavar, idegrendszeri működéskiesés. A leggyakoribb azonban, hogy a betegnek semmilyen panasza sincs és hazánkban 25-30%-ban az UH, vagy CT vizsgálat véletlenül fedezi fel. Ez az arány a fejlett egészségüggyel rendelkező országokban az 50%-ot is elérheti (evidencia 2a).

2.1.2. Fizikális vizsgálat

kevésbé értékes, mert a daganatot csak későn, előrehaladott esetben tapintjuk. Fontos még a supraclaviculáris nyirokcsomó nagyobbodás és a varicokele keresése.

2.2. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

2.2.1. Laborvizsgálatok

közül vizeletvizsgálat, vércsoport, vérkép, süllyedés, alkalikus foszfatáz, máj és vesefunkciós vizsgálatok kötelezőek.

2.2.2. A képalkotó vizsgálatok

Ezek közül első az ultrahang vizsgálat, mely színes Dopplerrel kiegészítve jól elkülöníti a solid és üreges térfoglaló folyamatokat. Ha az UH daganatot igazol, vagy nem egyértelmű, akkor a vizsgálatot kötelezően CT-vel folytatjuk, mert ez az alapja a pontos stádium beosztásnak. A vizsgálat szenzitivitása 95% specificitása 75% (evidencia 2a). MR csak akkor indikált, ha kontrasztos CT nem kivitelezhető (allergia) vagy felmerül a vesevéna, illetve cava trombus gyanúja. A tüdő áttét kimutatására a mellkasi röntgenfelvételnél sokkal érzékenyebb a mellkasi CT, inkább ez javasolt (evidencia 2a).

A csont scintigraphia nem rutin eljárás, csak csontfájdalom vagy magas alkalikus foszfatáz szint esetén indokolt (evidencia 2a). Vese angiográphiára ritkán van szükség csak, ha veseszekciót tervezünk nem a póluson ülő daganat esetén és a műtét megtervezésében a sebész az erek struktúráját szeretné látni. A képalkotó vizsgálatok nem adnak információt a folyamat dignitásáról ezért, ha felmerül, hogy a térfoglaló folyamat nem daganat (haematoma, tályog)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

vagy benignoma (onkocytoma, angiomyofibroma) vagy haematológiai daganat vese manifesztációja (lymphoma) akkor 4 cm-nél kisebb terime eltávolítása előtt a biopszia indokolt. A veseeltávolítás 10%-ban jóindulatú folyamat miatt történik, ezt az arányt csökkentheti a biopszia. Negatív biopszia azonban nem kizáró értékű. Biopszia szükséges lehet még azon előrehaladott esetekben, ahol sebészi beavatkozás nem kivitelezhető és további onkológiai kezelést terveznek, mert ez csak szövettani lelet birtokában lehetséges.

III. Gyógykezelés

3. Kezelési módok

A vesedaganat kezelésében elsődleges a sebészi - az egyetlen kuratív - megoldás, gyógyszeres kezelés ennek kiegészítője, illetve csak áttétes nem operálható esetekben van szerepe (1).

3.1. Sebészi kezelés

Az urológiai fekvőbeteg osztályokon, ahol a személyi (24 órás urológusi ügyelet) és tárgyi minimum feltételek adottak végezhető radikális nephrectomia, illetve reszekciós típusú műtét. A cava trombussal szövődött esetek műtétjét regionális központokban kell operálni, ha pedig a diaphragma fölé nyúlik, akkor extracorporális keringést biztosító műtőben.
A műtét után speciális ápolási feladatok nincsenek.

3.1.1. Műtét típusai

Két alapvető formája van, a radikális nephrectomia és a veseszövet kímélő csak a daganatot és nem az egész vesét eltávolító vesereszekció.

A radikális nephrectomia lényege, hogy a vesét sértetlen Gerota fasciával egyben távolítjuk el. Az azonos oldali mellékvese megkímélhető, ha a daganat nem a felső pólusból indul ki és a preoperatív CT vizsgálat szerint a mellékvesét a daganatos folyamat nem érintette (2a). A regionális nyirokcsomók eltávolítása nem javít a túlélésen, de pontos stádium beosztást tesz lehetővé és a műtéti megterhelést, kockázatokat nem emeli meg (1.) [EORTC30881 tanulmány]. Radikális nephrectomiával I. és II. stádiumban 80-100%-os, III. stádiumban 25-30%-os, 5 éves túlélés érhető el (evidencia 2a)

Vesereszekció végezhető a 4 cm-nél kisebb daganat esetén, ellenoldali ép vese mellett. A reszekció megengedett 7 cm-nél kisebb daganatnál (legalább 5mm-es ép széllel), ha az ellenoldali vese hiányzik, vagy csökkent működésű. Reszekciós típusú műtét nem végezhető, ha nyirokcsomó, vagy távoli áttét van. A reszekciós műtétek után a túlélés azonos a radikális nephrectomiával, a lokális kiújulás valószínűsége kevesebb, mint 5% (evidencia 2a).

A véletlenül felfedezett és 4 cm-nél kisebb átmérőjű solid térfoglaló folyamatok áttétképző valószínűsége kicsi, 5% alatt van, de nem kizárt. Jó általános állapotú betegnél primer veseszövet-kímélő műtét javasolt. Ha a műtét a beteg általános állapota miatt túl nagy kockázatot jelentene (idős, beteg, vagy a műtétet nem kívánja) akkor biopszia, vagy megfigyelés javasolt. Eszköze a félévente végzett CT/MR vizsgálat annak eldöntésére, hogy a képlet növekszik-e. Az ultrahang az átmérőváltozás megítélésében nem megbízható, pontatlan. Növekedés esetén műtét javasolt, mert így az áttétképződés valószínűsége jelentősen megnő (evidenica 2c).

A vesedaganat különleges képződménye a vena renalisban vagy a vena cavában elhelyezkedő 4-10%-ban előforduló, daganatsejtekből és véralvadékból álló tumor trombus. Ez önmagában nem rontja a túlélést, ezért műtéttel érdemes eltávolítani (evidencia 2a) erre felkészült központokban.

Kétoldali vesedaganat esetén a nagyobb méretű folyamat oldalán radikális nephrectomiát, míg a kisebben reszekciót érdemes végezni. Teljes, kétoldali veseeltávolítás is lehetséges, de ekkor folyamatos művese kezelésről kell gondoskodni.

3.1.2. Műtéti indikáció

Kuratív szándékkal I.-II.- III. stádiumban radikális nephrectomia, I.-II. stádiumban, pedig vesereszekció végezhető (evidencia 2a). Palliatív jelleggel IV-es stádiumban a nephrectomia javasolt, ha nincs csontáttét és a beteg jó általános állapotban van, mert így a tumortömeg csökkentése révén javítható a gyógyszeres kezelés eredményessége (evidencia 2a) [EORTC 30947 tanulmány].

3.3. A műtéti érzéstelenítés mindig narcosisban történik.

3.4. A műtéti behatolás fajtáját a daganat kiterjedtsége határozza meg. Kisméretű daganatnál I-II. stádiumban ez retropritoneális, nagyobbnál transabdominális behatolást jelent. Különlegesen nagyméretű (15 cm felett) felső pólusdaganat, vagy vena cava trombus esetén a thoracotomia a legcélszerűbb feltárás.

A műtét nemcsak nyílt feltárással, hanem laparoscopiával is kivitelezhető, ez világszerte rohamosan terjed. Feltétele, hogy a megfelelő eszközök, és a módszerben gyakorlott sebészcsoport legyen, mely szövődményes esetben a laparoscopos műtétet bármikor nyílt műtétté képes átalakítani. A nagy vérzés kockázata miatt cavában ülő daganat esetén laparoscopos műtét nem javasolt. A leggyakrabban végzett és a legtöbb irodalmi hivatkozással rendelkezik az I-II-es stádiumban történt transabdominális radikális nephrectomia. Kézzel asszisztált laparoscopia az eljárást a kezdők számára biztonságosabbá teszi, így ez tanulóidőben javasolt (evidencia 2b). Az irodalomban a port helyén találtak néhány daganatos recidívát, de veseágyban és peritoneumon még nem. A laparoscopos műtét a daganatszóródás és túlélés szempontjából nem különbözik a nyílt műtéttől, viszont kisebb műtéti megterhelést, kevesebb sebfájdalmat, gyorsabb gyógyulást jelent (evidencia 2a).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A reszekciós típusú laparoscopos műtétekkel még kevés, hosszú követésű tapasztalat gyűlt össze, de nem kizárt, hogy a nyílt műtéttel egyenrangú eredmények születnek.

Ha a képalkotó vizsgálatok soliter áttétet igazolnak, akkor annak sebészi eltávolítása indikált bármikor az anyadaganat kiirtása után. Ez máj, tüdő, csont vagy agyszövet reszekcióját jelenti (evidencia 2b).

A vesedaganat kiújulása a kivett vese helyén a lokális recidíva, melynek eltávolítása megkísérelhető.

3.1.3. A postoperatív teendők

3.1.3.1. A műtét körül antibiotikumos profilaxis nem szükséges, a korai postoperatív megfigyelés, trombózis profilaxis, sebkezelés nem különbözik más, középsúlyos műtétektől.

3.1.4. A műtéti preparátum szövettani értékelése

A további gyógyszeres kezelés és prognosztikai beosztás a műtéti preparátum szövettanán alapul. Ez adja meg a pontos patológiai stádium beosztást és a malignitás mértékét, Fhurmann, illetve WHO grading szerint. A heidelbergi munkacsoport ezen kívül kromoszóma, illetve sejtgenetikai eltéréseken alapuló szövettani alcsoportokat hozott létre. Az alcsoportok és a betegség lefolyása között összefüggést találtak, de ez nagy anyagon még nem bizonyított (evidencia 2a). A felosztás két szélsősége az áttétet sohasem adó benignus onkocytoma és rövid idő alatt a beteg halálát okozó nagyon malignus ductus Bellini carcinoma. A kettő között elhelyezkedő papilláris és kromofób carcinoma lefolyása kedvezőbb, mint a világossejtes veseráké, ez az összes daganatok 90%-a.

3.5.3. A beteg végleges fölvilágosítása a szövettani leleten alapul, hiszen ez a legfontosabb prognosztikai tényező. A vesedaganat diétával nem befolyásolható, fizikai aktivitás, a dohányzás elhagyása javasolt.

3.2. A primer tumor és a régió sugárkezelése

3.2.1. Általános szempontok

Általában a sugárkezelés postoperatíven történik. A hazai gyakorlatban a sugárkezelés végzése vesetumorban csökken, részben a hatékonyabb adjuváns szisztémás terápiák miatt, részben, mert terápiás előnyét prospektív, randomizált vizsgálatok egyértelműen nem igazolták. A szakirodalomból ismert ugyanakkor, hogy lokálisan kiterjedt tumorok esetén végzett preoperatív irradiato javíthatja a reszekabilitást. A preoperatív tumor státusz és a műtéti leírás ismerete fontos a besugárzás tervezéséhez.

3.2.2. Céltérfogatok

3.2.2.1. Vese parenchyma tumorok:

Veseágy - pT3a, pT4 esetekben, pozitív reszekciós sebészi szél esetén, vagy ha a műtéti eltávolítás során a tumor sérül.

Veseágy + perirenális, vesehilaris közvetlen paraaortalis és interaortocavalis, paracavalis régió (jobb oldali tumornál), előbbiek esetén, ha nyirokcsomó metastasis volt.

A postoperatív besugárzást nem támogatja erős evidencia. A 70-es évek végén közölt két randomizált vizsgálat szerint az adjuváns sugárkezelés nem javította az eredményeket az egydüli sebészi kezeléshez képest. Az akkori technika mellett igen nagy volt a súlyos toxicitás aránya. Újabban 3 D konformális besugárzással néhány retrospektív, kis betegszámú vizsgálatot végeztek, melyek során a toxicitás elenyésző volt és a lokális kontroll az adjuváns sugárkezelésben nem részesülő historikus kontrollal szemben jobb volt (evidencia 4). Az új biológiai terápiák klinikai megjelenésével az adjuváns sugárterápia szerepe tovább csökkent.

3.3. Gyógyszeres kezelés

Az indikáció felállításához pontos műtéti és hisztológiai lelet szükséges. Továbbá a prognosztikai faktorok ismerete elengedhetetlen. Ezek közül újabban használt faktort ismertetjük, mivel a modern molekuláris célzott terápiák vizsgálata is ez alapján történt.

Motzer féle kockázati faktorok mRCC-ben

- Kockázati faktorok az mRCC elsővonalbeli kezelésekor
  - **LDH > 1.5 X a normal érték felett**
  - **Hemoglobin < a normal érték alatt**
  - **Korrigált calcium > 10 mg/dl**
  - **Diagnózistól az első kezelésig eltelt idő < 1 év**
  - **ECOG performance status 1 (≈ Karnofsky score < 80)**
- Kockázati faktorokra alapozott prognosztikai csoportok

Jó:	**0 kockázati faktor**
Átmeneti vagy közepes:	**1 vagy 2 kockázati faktor**
Rossz:	**3 vagy több kockázati faktor**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Palliatív célú kezelés a diagnózis idején locoregionalisan előrehaladott, műtétileg nem kezelhető esetek, távoli áttét esetén.
Adjuváns célú kezelés műtét után micrometastasisok valószínűsége esetén.

3.3.1. Vesesejtes carcinoma (világossejtes)
3.3.1.1. Kemo-immunterápia.
Objectiv remissios rátája 20%, melyből a teljes remissio 5% körül van.

Vinblastin	0,1 mg/ttkg	3 hetente iv.
Interferon-α2a (Roferon-A) vagy **Interferon- α2b** (Intron-A)	9-10 ME 9-10 ME	3x hetente sc. hetente 3x sc.

A kezelést 3 hetente teljes vérkép, SGOT, SGPT, GGT, LDH, CN, kreatinin és a vizeletvizsgálat mellett lehet végezni. A terápiás hatást 3 hónap múlva lehet megítélni.

Interleukin-2 + Interferon alfa-2 ($_a$ vagy $_b$) + 5-FU

Gyógyszerek	Napok
Interleukin-2 2 x 9 MIU/m^2 s.c.	1-3; 22-24. nap
9 MIU/m^2 s.c.	6., 10,. 13., 17. nap
Interferon α-2a 9 M NE/m^2 s.c.	1-28 nap
Interferon α-2a 18 M NE/m^2 s.c.	29-58. nap
5-Fluorouracyl	29., 36., 43., 50. nap

A kezelés során hetente labor kontroll szükséges. A következő ciklus a 10. héten indul.

3.4. Adjuváns terápia klinikai stádium III-ban (1-3) (T3 N0 M0)

Radicalis nephrectomia után a citokin adjuváns terápia nem növeli a túlélést (evidencia 2b).
Kontrollált klinikai trial-eken kívül, radicalis nephrectomia után adjuváns terápiának nincs indikációja. (A-fokozatú ajánlás).

3.5. Palliatív kezelés IV. stádiumban

Metastaticus betegek nagy részénél történt palliatív nephrectomia két randomizált vizsgálatban, csak immunterápiával kezeltekével összehasonlítva, megnövelte a túlélést. 13,6 hónap szemben a 7,8 hónappal[4-6], ezért jó performance státusú betegeknél, citkokin terápia mellett is indokolt a nephrectomia (evidencia 1b; A-fokozatú ajánlás).
Metastaticus, nem rezekábilis, világossejtes veserákban hazánkban jelenleg az Interferon alfa + Vinblastin vagy az Interleukin-2 + Interferon alfa-2 + 5-FU kezelés elérhető el és finanszírozott (evidencia II/B.). Jó általános állapotú betegeknél már első kezelésként érdemes az Interleukin-2 + Interferon alfa-2 + 5-FU kezelést megpróbálni, melynek magasabb a remissziós rátája, mint az INF vagy az INF + Vinblastin kezeléseknek. Legjobb eredményt a kis volumenű nyirokcsomó és/vagy a nem túl kiterjedt tüdő áttéteknél lehet elérni.

3.6. Multi-tirozináz gátló szerekkel történő másodvonalbeli kezelések

1986-ban az FDA, ugyanebben az évben, július 19-én az EMEA az alábbi két tirozin-kináz inhibitort regisztrálta metasztatikus világossejtes veserákban:

Nexavar (Sorafenib): Multi-tirozin kináz gátló (cRAF, bRAF, KIT FLT-3, VEGFT-2, VEGFR-3 és PDGFR-β) orálisan adható gyógyszer. Előzőleg egy ciklus immunterápia utáni progresszióba került, közepes és jó prognózisú 884 betegen placeboval szemben III. fázisú vizsgálatban randomizálták. A progressziómentes túlélés a Sorafenib karon 24 hét, a placebo karon 12 hét volt, mely statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. Bár az objektív remissziós ráta csak 2% volt, 78%-ban tartós, stabil állapotot vagy minor response-t észleltek [7] (evidencia 1b).
Egy másik fázis II., placebo kontrollált vizsgálatban 202 beteg közül 12 hét után a kezelésre potenciálisan reagáló betegek közül 65 beteget randomizáltak, és további 24 hétig kezelték. A Nexavar karon a betegek 50%-a, a placebo karon 18%-a maradt progressziómentes[8]. Erre a két eredményre regisztrálták az USA-ban, és az EU-ban is.

Sutent (Sunitinib) multi-tirozin kináz inhibitor (VEGFR, PDGEFR, KIT, RET, FLT3). Orálisan alkalmazható kis molekula, amely az angiogenesist gátolja, és antitumor hatású.
Két fázis II. trial, az egyikben 66 citokin terápia után progrediáló, metastaticus, világossejtes veserákos beteget kezeltek. A PR 40%, a három hónapnál hosszabb SD 27% volt[9-10] .
A másik trial-ben az előbbivel azonos módon, 106 beteget citokin terápia rezisztens, vagy terápia után progrediáló beteget vontak be. A remissziós ráta 34%, a progressziómentes túlélés 8,4 hónap volt. Ezen eredmény alapján az FDA rövid idő múlva, másodvonalban regisztrálta. Ezután elsővonalbeli kezelésként Interferonnal szemben, III. fázisú, randomizált trialt szerveztek. Közepes és jó prognózisú 750 kezeletlen világossejtes veserákos beteget vontak be a vizsgálatba. A Sutent karon

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a progressziómentes túlélés 47,3, az Interferon-α karon 24,9 hét volt. Az objektív remissziós ráta a Sutent karon 35,7%, az Interferon-α karon pedig 8,8% volt[11]. Statisztikailag a két kar közötti különbség szignifikánsnak bizonyult. Ezen eredmény alapján az EMA Európában 2007.01.08-án elsővonalban regisztrálta (evidencia 1b).

Mellékhatást illetően mindkét tirozin-kináz inhibitor (Nexavar, Sutent) jól tolerálható, a toxicitás lényegesen jobb, mint az Interferon karon, és ezek is jól menedzselhetők voltak.

3.7. m-TOR kináz inhibitor

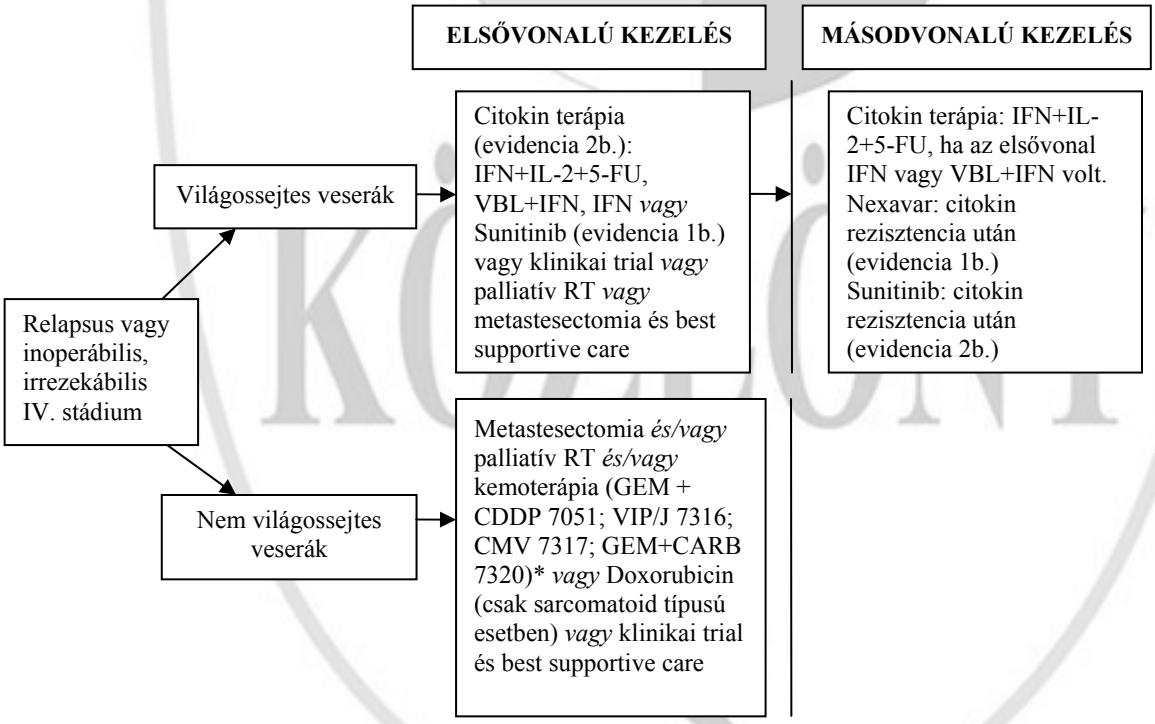
Torisel (Temsirolimus, CCI-779)
A sirolimus észter: FKBP-12 immunophilinhez kötődik és gátolja az mTOR kináz aktivitást. A kulcs mTOR proteinek foszforizációjának gátlása (amelyek regulálják a G1 → S sejtciklus átmenetet, magukba foglalva a p70S6 kinázt, a 4E-BP1-t, stb. translationál és transcriptionál). Bizonyos proteinek szintjei növekednek, amelyek fontos szerepet játszanak az angiogenezisben (HIF-1, 2α), és a sejtciklusban (cyclin D1).
Motzer féle prognosztikai faktorok szerint 626 rossz prognózisú metastaticus világossejtes veserákos betegen végzett randomizált, III. fázisú vizsgálatban Torisel, IFN és a kettő kombinációját elsővonalú kezelésben hasonlították össze. Az eredményt először 2006-ban az ASCO-n közölték [12]. Legjobb eredményt a Torisel karon találtak. (evidencia 1b). A teljes túlélés 10,9 hónap volt, az IFN-karon pedig 7,3 hónap. A kombinált kar túlélési eredménye 8,4 hónap volt. Az OS szignifikánsan meghosszabbodott a Torisel és IFN kar összehasonlításakor, de a különbség a kombinált kar és az IFN összehasonlítása között nem volt szignifikáns. A kombinált kezelést a betegek hosszú időn át is jól tolerálták (evidencia 1b).

3.8. Avastin (Bevacizumab) vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) ellenes monoklonális antitest.
Az Interferon-α + Avastin és Interferon randomizált fázis III. vizsgálatot lezárták. Ígéretes eredményét 2007. júniusában az ASCO-n mutatják be. Már fázis II. vizsgálatban is jelentős hatással bír[13].
Hazánkban mindhárom szer regisztrált, de finanszírozásuk nem megoldott.

3.9. Nem világossejtes szövettanú vesecarcinoma (táblázat 1/b.)

Klinikai trial-eket preferálják. Kemoterápiaként (evidencia 3.) Gemcitabin vagy Capecitabin vagy 5-FU, Gemzar, Cisplatin, Ifosfamid, Methotrexat vagy ezek kombinációit adhatjuk. Hazánkban Gemcitabin + Cisplatin (protokollszám: 7051), vagy Vepesid + Ifosfamid + Cisplatin (VIP/J; protokollszám: 7316); vagy Cisplatin + Methotrexate + Vinblastin (CMV; protokollszám: 7317), Gemzar + Carboplatin (protokollszám: 7320) protokollok finanszírozottak. Doxorubicin vagy Epirubicin kezelés csak sarcomatoid szövettani típus esetén végezhető és finanszírozott. Ezek után best supportive care (5.).

1/b. táblázat:
Gyógyszeres kezelés



*GEM: Gemzar; CDDP: Cisplatin; VIP/J: Vepesid+Ifosfamid+Cisplatin; CMV: Cisplatin+Methotrexate+Vinblasin; CARB: Carboplatin.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3.10. Best supportive és palliatív care

Soliter agyi vagy csontáttéteknél (főleg csöves csont áttéteknél), valamint gerincvelő kompressziónál vagy testsúlyt viselő csontok fracturájánál magukba foglalják a sebészi terápiát is.
Citokin és/vagy multi-tirozin kináz vagy m-TOR inhibitor rezisztens világos sejtes veserákban palliatív céllal, fájdalom csillapítására és kondíció javítására progeszteron terápia megkísérelhető. Ritkán < 10%-ban hatást is lehet dokumentálni.
Progeszteron 300-400 mg/nap a progresszióig
(Provera, Farlutal, stb.)

Csontáttéteknél palliatióként bisphosphonat, különösen fájdalmas csontáttéteknél a sugárterápia is szóba jöhet. Multiplex agyi áttéteknél az agy teljes besugárzása indokolt lehet. Ilyen betegeknél a radiológiai és laboratóriumi klinikai követés egyedi szükségletnek megfelelően történik.

4. Primer kezelés

4.1.Vesesejtes carcinoma

pT1-2, pN0, M0 Radikális nephrectomia (lásd 3.1.1.) a veseágy postoperatív besugárzásra nincs szükség, kivéve:
- ha a műtét során véletlenül a daganatba vágnak
- ha a műtét során daganatos massza került a veseágyba (level 4 evidencia)

pT1-3a, pN1-2, M0 Radikális nephrectomia + lymphadenectomia (lásd. 3.1.1.) a régio és a veseágy besugárzása (level 4 evidencia) (lásd 3.2.2.)

pT3b, N1-2, M0 Radikális nephrectomia, lymphadenectomia (lásd 3.1.1.), v. cave embolectomia +/- a régió és a veseágy besugárzása .(level 4 evidencia)
Feltételtől függően Interferon vagy Vinblastin + Interferon ½ éves adjuváns kezelés ajánlható (lásd 3.3.1.1.).
Kontraindikáció esetén progesteron adható. (3.10.)

T4, N3, M0 Inoperabilis. Életet veszélyeztető vérzés, hypercalcaemia (parathormon-felszaporodás), polyglobulia (fokozott erythropoetin-termelés miatt) esetén palliatív a. renalis embolisatio, palliatív sugárkezelés megkísérelhető (level 4 evidencia).

T1-3, N2, M1 Ha kis számú tüdő- vagy monolokalizált csontáttét észlelhető, akkor először a vesedaganatot kell eltávolítani (lásd 3.1.1.), ezután jöhet szóba metastasectomia.
- A reszekálható csontáttét közvetlenül - törés veszélye miatt - operálható, majd sugárkezelése szükséges (level 3 evidencia).
- A tüdő metastasectomiával ajánlatos 1-2 hónapot várni. Ez alatt a kórlefolyás megítélhető, progressio esetén ne végezzük el a tervezett műtétet. Szerencsés esetben a primer tumor eltávolítása után spontán regressio is megfigyelhető.
- A májban lévő egy- vagy kétgócú lebenyresectioval megoldható metastasis eltávolítását transperitonealis feltárásból, a nephrectomiával egy időben végezzük el (lásd 3.1.1.)
- Postoperativ kezelésként Vinblastin + Interferon kezelést adunk (lásd 3.3.1.1.).

T1-4, N1-3, M1 Ha a multiplex metastasis vagy a primer tumor környezetre való terjedése miatt a műtét nem elvégezhető, Vinblastin + Interferon terápia, amennyiben a Vinblastin adásának kontraindikációja van, Interferon kezeléssel kezdjük (lásd 3.3.1.1.). Szerencsés esetben nagyfokú regressio esetén a további esetleges sebészi megoldásról egyénileg döntünk.
Nagy fájdalmak esetén, multiplex vagy inoperabilis csontáttétek esetén palliatív, rövid, hypofrakcionált irradiatio, solitaer áttét esetén frakcionált, 10x3 Gy dózisú radioterápia jön szóba (level 2a eviedencia). *Solitaer agyi áttét esetén lokalizációtól függően műtét vagy sztereotaxitás besugárzás, majd postoperatív teljes koponya irradiatio (30-45 Gy. Multiplex agyi áttét esetén sztereotaxiás bipszia, majd az agyoedema csökkentése után a teljes agy palliatív besugárzása (30-45 Gy) kísérelhető meg (level 2b evidencia).*

5. A relapsus kezelése

5.1. Lokális recidíva a veseágyban

Ha technikailag lehetséges, sebészi terápia, ha a tumor technikailag irrezekábilis, korábban sugárterápiában nem részesült betegeknél irradiatio és kemo-immunterápia, valamint multi-tirozin kináz, m-TOR gátló kezelés szóba jön. Korábban sugárterápiában részesült betegeknél, amennyiben a recidíva sebészileg nem távolítható el, Interferon + Interleukin + 5-FU vagy Vinblastin + Interferon kezelést végzünk (lásd 3.3.1.1.).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5.2. Távoli áttét kezelése

Ha a beteg adjuváns citokin kezelésben nem részesült, főleg tüdő-, máj-, nyirokcsomó áttétei vannak, és jó PFS-ú, elsővonalú kezelésként citokin kezelést végzünk (Interferon + Interleukin + 5-FU), intolerancia esetén Vinblastin + Interferon kezelést végzünk. Másodvonalú kezelésként, amennyiben a finanszírozást megoldják, multi-tirozin kináz, rossz prognózis esetén Torisel kezelés jön szóba. Soliater máj-, agy- vagy csontáttét esetén sebészi megoldást keresünk (lásd 3.1.1.).
Citokin multi-tirozin kináz és/vagy m-TOR gátló kezelés utáni rezisztencia vagy progresszió esetén, palliatív célból, progeszteron adása megkísérelhető (lásd 3.10.).

5.3. Sugárkezelés távoli áttét esetén

Multiplex, gyorsan kialakuló áttétképződés mellett a sugárterápia indikációja és dózisa palliatív(level 4 evidencia).
Hosszú, tünetmentes periódus után jelentkező bizonyos soliter áttéttípusok esetén nagy dózisú palliatív sugárkezelés javasolható egyéni elbírálás alapján:

- **Csontáttét**: 40-50 Gy besugárzás (műtét után vagy önállóan)
- **Agyi áttét**: műtét, majd tervezés után 50 Gy postoperatív irradiatio, vagy sztereotaxias besugárzás.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak - mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás - lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tiszti-orvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló - a diagnózis pontosítása (staging) alapján

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez - többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Atzpodian J, Kirchner H., et al.: Interleukin-2 in combination with Interferon alpha and 5-fluorouracil for metastatic renal cell cancer. Eur. J. Cancer 1993, 29 (Suppl.5.): 6-8,
2. Atzpodian J, Poliwoda H. et al.: Alpha interferon and interleukin-2 in renal cell carcinoma, studies in non-hospitalized patients. Sem. Oncol. 1991 18: 108-112,
3. Bassil B, Dosoretz D.E., et al.: Validation of the tumour, node and metastasis classification of renal cell carcinoma. J of Urol., 1985 134: 450-454,
4. Belldegrun A, Pierce W., et al: Interferon-alpha primed tumor-infiltrating lymphocytes combined with interleukin-2 and interferon-alpha as a therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Urol, 1993 150: 1384-1390,
5. Bergerat J.P, Herbrecht R, et al: Combination of recombinant interferon-alpha-2a and vinblastine in advanced renal cell carcinoma. Cancer, 1988, 62: 2320-2324.
6. Cetto G.L, Franceschi T, et al: Recombinant alpha-interferon and vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Efficacy of low doses. Sem Surg Oncol, 1988. 4: 184-190.
7. Ellerhorst J.A, Kilbourn R.G, et al: Phase II trial of low dose gamma interferon in metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1994 152: 841-845.
8. Ernstoff M.S., Bahnon R.R. et al: A phase I/A trial of sequential administration of recombinant DNA-produced interferons: Combination recombinant interferon gamma and recombinant interferon alfa in patient with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 1990 8: 1637-1649.
9. Figlin R.A, Belldegrun A, et al: Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon alfa-2A. An active outpatient regimen in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 1992 10: 414-421.
10. Figlin R.A, de Kernion J.B., et al. Treatment of renal cell carcinoma with alpha (Human leukocyte) Interferon and vinblastine in combination: A Phase 1/2 trial. Caner Treat Rep. 69: 263-267, 1985
11. Fossa D, DeGaris T. Further experience with recombinant interferon-alpha-2a with vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. Int J of Cancer 1: 36-40, 1987
12. Fossa S, Martinelly G., et al: Recombinant interferon-alpha-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multi-centre phase III tudy. Annals of Oncology, 1993, 3: 301-305.
13. Fyfe G, Fisher R.J, et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 1995,13: 688-696.
14. Geboers A.D, de Mulder P.H, et al: Alpha and gamma interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Semin Surg Oncol, 1988 4: 191-194.
15. Hirsh M, Lipton A, al.: Phase I study of interleukin-2 and interferon-alpha-2a as outpatient therapy for patients with advanced malignancy. J Clin Onc, 1990, -1663,
16. Hoffman A.D, Egelstein D, et al: Expression of retinole acid receptor ß in human renal cell carcinomas correlates with sensitivity to the antiproliferative effects of 13-cis-retinoic acid. Clin Cancer Res, 1996, 2: 1077-1082.
17. Jones M, Philip T, et al: The impact of Interleukin-2 on survival in renal cancer: A multivariate analysis. Cancer Biotherapy, 1988 Vol.8, No.4, 275-288.
18. Kellokumpu-Letinen P, Nordman E.: Recombinant iterferon-alpha-2a and vinblastine i advanced renal cell cancer: A clinical phase 2 study. J Biol Resp.Mod., 1990 9: 439-444.
19. Kish J.A, Wolf M, et al.: Evaluation of Low Dose Continuous Infusion 5-Fluorouracil in Patients with Advanced and Recurrent Renal Cell Carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. Cancer,1994 Vol.74. No.3., 916-919.
20. Krigel R.L, Padavic-Shaller K..A, et al. Renal cell carcinoma: Treatment with recombinant interleukin-2 plus beta-interferon. J Clin Onc, 1990 8: 460-467,
21. Law TM, Motzer RJ, et al: Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patient with advanced renal cell carcinoma. Cancer, 1995 76: 824-832.
22. Markowitz A, Talpaz M, et al.: Phase 1-2 study of recombinant interleukin-2 plus recombinant interferon-alpha-2a in renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Onc 1989, 8:146.
23. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM: Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine, 1996, Vol.335, No.12., 865-875.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

24. Neidhart J, Harris J, Tuttle R. A randomised study of Wellferon (WFN) with or without vinblastine (VBL) in advanced renal cancer. Proc Am.Soc. Clin.Oc.1987, 6:239.
25. Panetta A, Martoi A, et al.: Combined Chemo-Immuno-Hormontherapy of Advanced Renal Cell Carcioma. J. Chemother.1994, 6 (5): 349-353.
26. PROLEUKIN. Product monograph. CHIRON, 1996.
27. Rabinovitch R.A, Zelefsky M.J, et al: Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local ad sytemic therapy. J Clin Oncol, 1994, 12: 206-212.
28. Rosenberg S.A, Lotze M.T, et al. A progress report on the treatment of 157 patient with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. New Engl J Med, 1987 316: 889-897.
29. Rosenberg S.A, Lotze M.T, et al: Combination therapy with interleukin-2 and alpha-interferon for the treatment of patients with advanced cancer. J Clin Onc 7: 1863-1874, 1989
30. Rosenberg S.A, Yang J.C, et al: Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. JAMA, 1994 271: 907-913.
31. Samuel CE. Progress towards the understanding of the molecular mechanims of interferon action. Prog Clin Biol Res, 1987, 246: 209-220
32. Selby P, Pittman K: Renal cell carcinoma. The role of interferons. Consultant series (2) No.4., 1993 Gardiner-Caldwell Communications Ltd, UK
33. Sella A, Logothetis C.J, et al: Phase II study of interferon-alpha and chemotherapy (5-fluorouracil and mitomycin-C) in metastatic renal cell cancer. J Urol, 1992, 147: 573-577
34. Sokoloff M.H, deKernion J.B, et al.: Current management of renal cell carcinoma. CA-A Cancer J Clin, 1996,. 46: 284-302.
35. Suki S, Ellerhorst J: Renal Cell Carcinoma. In: Medical Oncology (comprehensive review) Ed. Pakolur R, Huntington PRR,1994. p.325-331, New York
36. Topalian SL, Solomon D, et al: Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: A pilot study. J Clin Oncol, 1988, 6: 839-853
37. Wigginton J.M, Komschlies K.L, et al.: Administration of interleukin 12 with pulse interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine renal carcinoma. J Natl Cancer Inst 88: 38-43, 1996
38. Yagoda A, Bander N.H: Failure of cytotoxic chemotherapy, 1983-1988, and the emerging role of monoclonal antibodies for renal cancer. Urol Int 44: 338-345, 1989 .

Szövettan:

1. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry 2nd ed. Churchill Livingstone, Elsevier, UK, 2006.
2. Farrow G, Amin MB. Protocol for examination of specimens from patients with carcinomas of renal tubular origin and tumors of urothelial origin: a basis for checklists. Cancer Committee College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 123:23-27, 1999.
3. Murphy WM, Grignon DJ and Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of Tumor Pathology 4th Series, Fascicle 1. American Registry of Pathology, Washington DC, USA, 2004.

Kemoterápia:

1. Messing EM, Manola J. Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol 2003; 21: 1214-1222.
2. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a Cytokine Working Group randomized trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3133-3140.
3. Trump DL, Elson P, Propert K, et al. Randomized, controlled trial of adjuvant therapy with lymphobalstoid interferon (L-IFN) in resected, high-risk renal cell carcinoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 253.
4. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nphrectomy in patients with metastatic renal cancer. A combined analysis. J Urol 2004; 171: 1071-1076.
5. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2 compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1655-1659.
6. Miskisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 966-970.
7. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY-43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (abstartc). J Clin Oncol 2005; 23 (Suppl 1): 380S. Abstartc 4510.
8. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 2505-2512.
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived groth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 16-24.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

10. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patient with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295: 2516-2524.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Phase III randomized tiral of sunitinib malate (SU11248) vs. interferon-alfa (IFN-α) as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24(Suppl 1): 2S. Abstract 3.
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A phase 3, randomized, 3 arm study of temsirolimus or interferon-alpha or the combination of TEMSR + IFN int he treatment of first line, poor-risk with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24(Suppl 1):2S. Abstract 4.
13. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-Vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 427-434.

Sugárterápia:

1. Cozad SC, Smalley SR, Austenfeld M: Adjuvant radiotherapy in high stage transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:743-52, 1992.
2. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, et al.: EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol. 46:147-54,2004.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.pathologyoutlines.com
http://www.oncol.hu
http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidlines.asp
http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI)
http://www.agreecollaboration.org/

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanlaysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társzakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltűntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének" besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A terápiás evidencia és a terápiás ajánlás fokának megadásához („levels of evidence” és grades of recommendation”) a http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp oldalon megtalálható: Oxford -Centre of Evidence Based Medicine ajánlását használtuk:

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	„Outcomes” Research; Ecological studies	„Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or „first principles”

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies ***or*** extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies ***or*** extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence ***or*** troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában - a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitukus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek - ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden - veszélyeztető tényezők - korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006. (V. 18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll sponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a

a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról

(1. módosított változat)

Készítette: *a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

1. A biológiai terápia jelentősége - a protokoll indoklása, felépítése és folyamatos bővítése

A biológiai terápiák elmúlt évtizedbeli fejlődése és térhódítása a géntechnológiának köszönhető. Az, hogy ez a terápia az orvostudomány számos ágában (onkológia, hematológia, immunológia) a célzott terápia lehet, a molekuláris patomechanizmusok mélyebb megismerésének következménye. Az ízületi gyulladás kezelésében a biológiai terápia az oksági láncolat legkorábbi pontjain avatkozik be, így legalábbis megközelítően oki terápiának tekinthető.

A biológiai terápia a reumatológiában lényegi áttörést jelent, mert minden eddiginél hatásosabban csökkenti a gyulladás aktivitását, hosszú távra lefékezi az anatómiai progressziót, sőt, amire eddig nem volt példa, a synovitis okozta csontpusztulás javulásához, az eróziók kitelődéséhez, azaz gyógyuláshoz vezet. Spondylitis ankylopoeticában (Bechterew-betegség) a betegség aktivitásának érdemi csökkentése és a progresszió fékezése eddig a hagyományos gyógyszerekkel nem volt lehetséges, a biológiai terápia, ezen belül a tumor-nekrózis faktor gátlása (TNF-blokád) ezt a lehetőséget nyitja meg. Nem véletlen tehát, hogy az Európai Reumatológiai Szövetség elnöke levélben fordult az Európai Bizottság elnökéhez, sürgetve a reumatológiai betegségek kutatásának, kezelésük fejlesztésének támogatását, a biológiai terápiához való hozzáférés javítását az Európai Unióban.

A gyulladásos reumatológiai betegségek jelentős része poliszisztémás, több szervrendszert érintő autoimmun betegség. Az ízületek gyulladása szinte valamennyiben megtalálható (arthritis). Számos betegségben az arthritis (és a gerinc gyulladása, spondylarthritis) dominál, szintén autoimmun jelenségek kíséretében. A biológiai terápiák valamely válfaja már alkalmazásra került a poliszisztémás autoimmun betegségekben, azonban gyógyszerként való regisztrálásuk és használatuk napjainkig csak az arthritisekben vált széleskörűvé. Ezért - bár a többi alkalmazás szabályai is rövidesen rögzítésre kerülhetnek - a jelen protokoll az arthritisekben történő alkalmazást szabályozza, így a továbbiakban az arthritis fogalmát definiáljuk és használjuk.

A protokoll célja: a reumatológus szakorvosok tájékoztatása az ízületi gyulladások biológiai terápiájáról és egyúttal eljárási utasítás a kezelés végzésére feljogosított egészségügyi szolgáltatók és szakszemélyzet számára. A protokolltól való eltérés szakmai szabályszegésnek minősül.

Az arthritisek biológiai terápiájának témaköre olyan sebességgel bővül, hogy a statikus, több évre szóló irányelvek rohamos gyorsasággal évülnének el. A legszélesebb körű egyetértéssel kialakított nemzeti és nemzetközi anti-TNF irányelveket évente aktualizálják. A biológiai terápia körébe sorolható készítmények száma növekszik, fejlesztésük folyamatos, különböző támadáspontú gyógyszerek kerülnek forgalomba. Ezért ez a protokoll moduláris felépítésű, azaz folyamatosan kiegészíthető, az egyes fejezet módosíthatók.

A protokollt és az állításokat igazoló, konkrét adatokat tartalmazó forrásdokumentumok jegyzékét a Kollégium időszakosan megújítja. A bizonyítékokon alapuló orvoslás terminológiájából ismert definícióit a „IX. Melléklet” fejezet tartalmazza.

A jelenlegi legfontosabb, „A” szintű, bizonyított állítások a következők:

1. **TNF gátlás a felnőtt és a poliartikuláris juvenilis típusú rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában és arthritis psoriaticában jelentősen csökkenti a gyulladásos aktivitást, javítja funkcionális képességeket és az életminőséget.**

2. **A TNF gátlás, B-sejt depléció és a ko-stimuláció gátlása rheumatoid arthritisben jelentősen fékezi az anatómiai/radiológiai progressziót, egyes esetekben az eróziók kitelődését, „gyógyulását” is eredményezhetik. Ez a hatás folyamatos kezelés mellett, - de egy éves kezelés után is - tartósan, de legalább két évig fennmarad, ezáltal a betegség progressziója lelassul.**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A TNF gátlók korai rheumatoid arthritisben különösen jelentős mértékben csökkenti a gyulladásos aktivitást és javítja a funkcionális képességeket.

4. A TNF gátlók és az alternatív támadáspontú biologikumok methotrexáttal együtt adva hatásosabbak.

5. A TNF gátlás, a B-sejt depléció és a ko-stimuláció gátlás legfőbb kockázatai: a latens tuberkulózis, B vírus hepatitis és a krónikus bakteriális fertőzések aktiválódása.

6. Az interleukin-1 gátlás hatásai és kockázatai rheumatoid arthritisben megegyeznek a TNF gátláséval, de annál kisebbek.

A protokoll a jelenleg törzskönyvezett biológiai készítményekre vonatkozó adatokra támaszkodik. Az új készítményekre vonatkozó új bizonyítékok súlyozása, a készítmények körének bővítése a protokoll folyamatos karbantartása útján történik.

A protokoll az orvosi evidenciákat hangsúlyozza. A biológiai terápia finanszírozási szempontokból történő korlátozása csupán lehetőségeket jelez, orvosi szempontból csak egy adott, éppen aktuális finanszírozási rendszer keretében alkalmazott terápiára nézve értelmezhető.

A biológiai terápia alkalmazásának egészségügyi technológiai leírását és az egészséggazdasági elemzéseket külön fejezetek tartalmazzák, amelyek szintén aktualizálhatók és időszakonként, az újabb adatok fényében, az ellátási feltételek változásával módosítandók.

A szakmai protokollt a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium (RFSZK) 2004. január 23-án hagyta jóvá, 2007. december 6-án módosította.

2. Az arthritisek okozta egyéni és társadalmi terhek

A reumatológiai megbetegedések súlyosság és gyakoriság alapján legjelentősebb csoportjának az idült ízületi és gerinc-ízületi gyulladásokat tekintjük. A továbbiakban az idült sokízületi gyulladást (rheumatoid arthritis), a gyermekkori sokízületi gyulladást és az egyéb idült szeronegatív gerinc-ízületi gyulladásokat (spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica) együttesen athritiseknek nevezzük. E betegségek súlyossága az egyéni, gyakorisága a társadalmi terheket növeli. A rheumatoid arthritis az európai népesség fél-egy százalékát sújtja, évente százezer lakos közül 100 személyben, közel háromnegyedrészt nőkben kezdődik újonnan. A szeronegatív arthritisek kevésbé pusztítják el az ízületeket és jelentősen ritkábbak. Összességében Magyarországon legalább százezer, biztosan kifejlett idült arthritises beteggel számolhatunk. Az arthritis okozta egészségkárosodás (a gyulladás hevessége, az ízületek pusztulása, a gerinc megbetegedése és a szövődmények objektív mérésére jól meghatározott módszerek állnak rendelkezésre, klinikai paraméterek és belőlük képzett indexek formájában (DAS, BASDAI, stb., ezeket a megfelelő helyen említjük). Az arthritisek okozta következményes terhek: a funkcionális kiesés, az általános egészségi állapot és az életminőség veszteségeinek objektív mérésére ugyancsak nemzetközileg elfogadott, hazánkban is validált és használt instrumentumok használhatók, sőt, ezek az eszközök igen jól használhatók és bizonyító erejűek egészséggazdasági és ezen belül farmakoökonómiai számításokban is (Health Assessment Questionnaire, HAQ és módosításai, Medical Outcomes Survey Short Form, SF-36 és EuroQuoL5D). Az arthritrisek krónikus jellege miatt nem csupán a keresztmetszeti vizsgálatoknak, hanem az egész élet során összeadódó pszichoszociális terheknek is jelentőségük van, sőt, a költségvonatkozásokat tekintve ez utóbbiak a meghatározók.(A)

A legtöbb adat a legrészletesebben tanulmányozott rheumatoid arthritisről áll rendelkezésre. A fejlett országokban a betegség gyakoriságának és a halálozás későbbre tolódását jelzik, azonban feltételezzük, hogy hazánkban még a korábban igazolt tendenciák érvényesülnek. A leglényegesebb jellemzők: a rheumatoid arthritis (RA) sújtotta betegek jelentős része állandó gyulladásos fájdalomtól szenved, életkilátásaik a népesség átlagánál 10-12 évvel rövidebbek, funkcionális képességeik, általános egészségi állapotuk és az életminőségük jelentősen rosszabbak a népességi átlagnál, ezen belül az azonos életkori csoportokénál. A hagyományos betegségmódosító gyógyszerek a betegek jelentős részénél, főleg a hevesebb, súlyosabb eseteknél hatástalanok (non-responder, refrakter esetek). A nagyobb aktivitás, a gyorsabb ízületi romlás és a funkcionális kiesés, valamint az életminőség alacsony szintje szorosan összefüggenek, elsősorban nem a hosszabb betegségtartammal, hanem a kezdeti súlyossággal korrelálnak. A terápia hatástalansága is a súlyossággal függ össze, így a rossz prognózis tényezője. A betegség kimenetelében, így a rossz prognózisban is mintegy 60% a genetikai tényezők (HLA-DRB1, „shared epitope”), a többi a környezet hatása. A betegek munkaképessége romlik (2-3 éven belül 40-50% válik munkaképtelenné), családi és szociális szerepvállalásuk szükségszerűen korlátozódik, kiszolgáltatottá válnak. A kezelés jelentős toxicitással, a műtétek további kockázatokkal, elsősorban fertőzésveszéllyel járnak. A rheumatoid arthritis jelentős arányban jár szövődményekkel (vasculitis) és társ-betegségek megjelenésével.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Ezek között - az atherosclerosis és a gyulladás, részben közös patológiája alapján - a szív-érrendszeri betegségek megjelenésének kockázata a legfontosabb.(A)

A juvenilis rheumatoid arthritis (JIA) és a spondylitis ankylopoetica a fiatal kori kezdet és a korai károsodások miatt a tanulást, a szociális beilleszkedést és a munkavállalást nehezíti meg, vagy teszi lehetetlenné. (A)

A psoriasis a népesség 1,5-2%-át érinti, 10%-ban szenved arthritisben is, ez hazánkban mintegy 20000 arthritis proriatica-s (AP) beteget jelent. Az AP 20%-a súlyos, a RA-val azonos problémákat okozó destruktív betegség, 40%-ban több mint 5 ízületet érint, a betegek szempontjából az RA és AP betegek sorsa hasonló. A psoriasis betegek jelentős részének állandóan kiterjedt bőrelváltozása van. Funkcionális képességeik, általános egészségi állapotuk a népesség átlagánál lényegesen rosszabb. A sokszor el nem rejthető bőrtünetek jelentős pszichés megterhelést rónak a betegekre és környezetükre, mely nem ritkán a társadalomból való kirekesztettségig mélyül. A kellemetlen és időigényes kezelések is nagymértékben rontják az életminőséget és ezt fokozza az ízületi érintettségből fakadó mozgáskorlátozottság. Munkaképességük romlik, családi és szociális szerepvállalásuk szükségszerűen korlátozódik, kiszolgáltatottá válnak. Súlyos esetekben évente akár többször is kórházi kezelés válhat szükségessé, amely további terhelést jelent. Az AP betegek mortalitása is magasabb. (A)

Az RA-ban alkalmazott hagyományos betegségmódosító gyógyszerek - a metotrexát és a leflunomid kivételével - a psoriasisos arthritis súlyosságát és kimenetelét alig befolyásolják, ugyanakkor toxikusabbak. A spondylitis ankylopoeticaban szenvedők panaszait gyakorlatilag csak a nem-szteroid gyulladáscsökkentők mérséklik, sok beteg azonban ezekre sem reagál kielégítően.

Ezeket a köztudomású megfigyeléseket a Csont és Ízület évtizede Burden of the Disease Monitor Project keretében végzett hazai felmérésünk is megerősítette: rheumatoid arthritises betegek átlagos fájdalma, az EuroQuoL5D-vel kifejezett életminősége és az életminőséggel korrigált várható élettartama (Quality Adjusted Life Expectancy) szignifikánsan eltért a populációs értékektől, pl. a 40 éves RA-s nők életminősége a 80 évesekével volt egyenlő.

Minthogy a felsorolt és objektíválható betegségterhek lehetőséget adnak a költségek számítására és modellezésére, a szakma igényei miatt Az Outcome Measures of RA Clinical Trial (OMERACT) szakértői csoport a Nemzetközi Reumatológiai Szövetség (ILAR) számára a reumatológiai költségszámítások módszertanára dolgozott ki irányelveket, különös tekintettel a rheumatoid arthritisre. A megfogalmazott ajánlások előírják, hogy értékelni kell a betegség várható kimenetét, a vizsgált kezelések időtartamát, az ezen túli kimenetel modellezését, a hozzáférhető összehasonlító adatok szintézisét, a kimenetelt, ide értve a halálozást és az életminőség, a kezelések mellékhatásait, a reumatológiai populációs kockázati tényezőket és a reumatológiai terápiás stratégiákat. A kilencvenes évek végén már számos felmérésben elemezték a rheumatoid arthritis közvetlen és közvetett költségeit. Természetesen ezek a fejlett világból származó adatok, különösen a közvetett költségek hazai viszonyainkra csak megfelelő közgazdasági korrekciók után alkalmazhatók, mégis jelzik a probléma súlyát.

A rheumatoid arthritishez hasonló módon közelíthetők meg az egyéb arthritisek költségei is. Az arthritisek különböző terápiás stratégiák szerinti kezelések hatásai, az elérhető változások szintén kifejezhetők a megfelelő paraméterekkel és így azokhoz költségadatok is rendelhetők. A biológiai terápiák költség-hatékonyságát és költség-hasznosságát valamennyi publikált elemzés igazolja.

3. Az arthritisek biológiai terápiájának definíciója

A rheumatoid arthritis (RA) kezelésében a betegség lefolyását meghatározó immunológiai-gyulladásos kórfolyamat fékezésére alkalmazott gyógyszeres kezelést hagyományosan bázisterápiának, eszközeit betegségmódosító gyógyszereknek (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD) nevezzük. A DMARD-ok kismolekulájú szerek, amelyek hipotetikus alapon kerültek alkalmazásra és hatásosságukat empirikus úton igazolták. A kismolekulájú DMARD-ok területén a fejlődés iránya az immunpatológiai háttér megismerésével célzott, egyes konkrét reakciók befolyásolására tervezett anyagok („designer drugs") kifejlesztése és alkalmazása (leflunomid, a jelátadás, szintézis illetve lebontás enzimeinek gátlása, stb.).

Az arthritisekben alkalmazott biológiai terápia eszközei a biológiai választ módosító szerek (Biological Response Modifying Drugs-BRMD) csoportjába tartoznak. Az arthritisek biológiai terápiája a synovitis, mint biológiai válasz nagymolekulájú proteinkomponenseinek antagonistáival, vagy ellenük irányuló monoklonális ellenanyagokkal való gátlását jelenti. Ezeket a fiziológiás proteineket valamely géntechnológiai eljárással állítják elő.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztikai eljárások

4. Az arthritis és spondylarthritis immunpatológiája

Az ízületi gyulladások (arthritisek) egy részének patológiájában az autoimmun jelenségek meghatározó szerepet játszanak, (poliszisztémás autoimmun betegségek), azonban jelentős részükben a posztinfekciós immunitás mechanizmusai működnek csupán (szeronegatív arthritisek). Ezek között áll a rheumatoid arthritis, melyben a vasculitises jelenségek mellett a krónikus synovitis és a porc- és csontdestrukció a meghatározó. Az RA-t megindító, indukciós fázisban az antigénfelismerés és limfocitaaktiváció, majd az endothel és leukocita aktiváló és az ér-újdonképződését segítő faktorok (köztük chemokinek, adhéziós molekulák) képezhetik a biológiai terápia célpontjait. A későbbi, destruktív fázis fő tényezői a sejtek közötti kommunikációt és a destruktív szövetszaporulat (pannusz) architekturáját és propagációját meghatározó molekulák (citokinek, cadherinek). A porcdestrukció effektor molekulái a metalloproteinázok, míg az eróziók és osteolysis a RANK-RANKL-OPG rendszer által aktivált osteoclast tevékenység következményei. A gyulladás és destrukció egymás mellett zajló, elkülöníthető folyamatok.

A rheumatoid arthritist a nagyfokú destruktivitás, a szeronegatív arthritiseket a krónikus gyulladás (synovitis és enthesitis) jellemzi. Kulcs-citokinjei a tumor-nekrózis faktor-alfa (TNF), interleukin-1 és a RANK-ligand (RANKL). A TNF áll a középpontban: az interleukin-1 (IL-1) és számos más kaszkád (pl. COX-2 enzim) indukálásával a gyulladást, a RANKL és metalloproteináz expresszió útján a destruktív folyamatokat idézi elő. Központi szerepe miatt a legnagyobb terápiás hatás a TNF blokkolásától várható.

A biológiai terápia további célpontjai lehetnek a gyulladásos válaszban szereplő sejtek (T és B limfociták, antigén-prezentáló sejtek) felszíni markerei, amelyek blokkolása útján a T sejt aktiválódása (ko-stimuláció molekulái, CD28-CD80/CD86) meggátolható illetve maga a sejt eliminálható (B sejt CD 20-marker).

III. Kezelés

1. Gyulladásos ízületi betegségek, amelyekben biológiai terápia indokolt

A definíciónak megfelelően a biológiai terápia valamely formája indokolt lehet bármely nem-infekciós arthritisben. A klinikai gyakorlatban a rheumatoid arthritisben alkalmazott interleukin-1 blokád mellett a TNF blokádot alkalmazzák a legtöbb arthritisben, a következők szerint:

1.1. Rheumatoid arthritis (RA)
1.2. Juvenilis rheumatoid arthritis (JIA, JCA)
1.3. Spondylitis ankylopoetica (SPA)
1.4. Arthritis psoriatica (AP)

Anti-TNF kezelést számos - részben arthritissel is járó - betegségben alkalmaznak.
Biológiai terápia célpontja - arthritiseken is - a B sejt depléció (rituximab, anti-CD20 monoklonális ellenanyag), valamint a ko-stimuláció gátlása (abatacept, CTLA-4 Ig fúziós fehérje). Azokban a rheumatoid arthritis betegekben, akik esetében valamely TNF-gátló szer alkalmazása sikertelen volt, új alternatívát jelentenek. (B)

2. A biológiai terápia regisztrált készítményei

2.1. Infliximab (Remicade)

Az infliximab 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kiméra monoklonális immunglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF-hez, a szolubilis mono- és trimerhez és a sejtfelszínen expresszálódó transzmembrán formával egyaránt, így a sejtfelszínen keresztkötéseket is képezhet. Limfotoxinhoz nem kötődik. Felezési ideje viszonylag hosszú, 10,5 nap. Regisztráció hazánkban: RA, SPA és AP reumatológiai indikációkban.

2.2. Etanercept (Enbrel)

Az etanercept a rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF-alfához és limfotoxin alfához egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Regisztráció hazánkban: RA, JIA, SPA és AP reumatológiai indikációkban.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3. Adalimumab (Humira)

Az adalimumab tisztán humán monoklonális anti-TNF alfa ellenanyag (IgG1). Az infliximabhoz hasonlóan specifikus és magasabb affinitású. Három molekulája 3 TNF molekulát kötve stabil komplexet képez. Felezési ideje hosszú, 14 nap. Regisztráció hazánkban: RA, SPA és AP reumatológiai indikációkban.

2.4. Anakinra (Kineret)

Az anakinra az interleukin-1 fiziológiás receptor-antagonistájának (IL-1Ra) kissé módosított rekombináns változata. Az IL-1Ra az IL-1 gén harmadik terméke, nagy affinitással kötődik az IL-1 receptorhoz, agonista hatás nélkül. Felezési ideje 4-6 óra. Regisztráció hazánkban: nincs.

2.5. Rituximab (Mabthera)

A rituximab egér/humán kiméra monoklonális ellenanyag, amely specifikusan kötődik a B limfociták korai alakjainak (és egyes érett B sejtek) felszínén expresszált CD20 membránfehérjéhez és citotoxikus reakció révén a célsejt elpusztul. Felezési ideje 20 nap, teljes kiürülése igen lassú, 24 hétnél hosszabb. Regisztráció: DMARD és TNF-gátló refrakter RA-ban.

2.6. Abatacept

Az abatacept a CTLA4 felszíni limfocitamarker (mely az antigén-prezentáló sejt CD80/CD86 felszíni molekulájához kötődve gátolja a T sejt aktiválódását) és IgG módosított Fc fragmentuma összekapcsolásával képzett fúziós fehérje. Kötődése révén akadályozza a CD28-CD80/CD86 kostimulációt, így a T limfocita aktiválódását. Felezési ideje 13 nap. Regisztráció: DMARD és TNF-gátló refrakter RA-ban.

3. A biológiai terápia klinikai hatásai és kockázatai

3.1. TNF gátlás

A különböző anti-TNF kezelések klinikai hatásai lényegében megegyezők: 8-12 héten belül markánsan csökkentik a gyulladásos aktivitást és ez a hatás a fenntartó kezelés alatt megmarad, javítják a funkcionális aktivitást (HAQ) és az egészségi állapot értékelését (SF-36). A TNF gátlás jelentősen lassítja a radiológiai progressziót, egyes esetekben az eróziók csökkenése, kitelődése is megfigyelhető volt, azaz a radiológiai kép javulhat. Bár általában a radiológiai javulás kifejezettebb a klinikailag javuló betegekben, a klinikailag nem javulókban is lassulhat a radiológiai progresszió.(A)

Minthogy a synovitis patomechanizmusában a Th1 immunválasz és az antibakteriális immunitás tényezői működnek, a TNF (és Il-1) gátlás legfőbb kockázata az infekció, különösen a latens, szöveti barrierrel elzárt fertőzések aktiválódása, szóródása, a kevéssé virulens, szöveti parazita, opportunista kórokozókra visszavezethető fertőzések megjelenése. Ilyenek elsősorban: tuberkolózis és latens tuberkulózis, rejtett gennykeltő fertőzések (pl. szeptikus endoprotézis, alhasi tályog, thrombophlebitis), egyéb Mycobacterium, Listeria fertőzések, Pneumocystis carinii pneumonia és coccidiomycosis, hepatitis B krónikus hepatitis.

Általános szabály, hogy akut fertőzés alatt TNF blokád nem kezdhető, az infekciókat ki kell gyógyítani. A latens tuberkulózisra vonatkozó irányelvek hazánkban - a magasabb fertőzöttség és a kötelező BCG oltás miatt - módosítva alkalmazandók, ld. a további fejezetekben és az 1. mellékletben. A tbc fertőzés jellemzően a TNF blokád elején manifesztálódik, latens fertőzés aktiválódásaként, miliáris formában. Gyakori az extraartikuláris tbc, pl. húgyúti vagy nyirokcsomó tbc formájában. Az anti-TNF ellenanyag feltehetően a tbc-s góc körüli szöveti barrier sejtjeit károsítja (a Mycobacteriumok szöveti lokalizálásában a TNF fiziológiásan segít). (C)

A NYHA beosztás szerinti III-IV fokozatú pangásos szívelégtelenség rosszabbodását figyelték meg TNF gátlás alatt. Ezért ilyen esetben a TNF blokád ellenjavallt. Az enyhébb fokozatú szívbetegségek számára is kockázatot jelenthet a TNF blokád, bár nagyobb beteganyagon ezt nem találták kockázati tényezőnek. Az enyhe szívelégtelenség , különösen annak várható progressziója mellett meg kell fontolni TNF blokád indítását, illetve a beteget igen szoros ellenőrzéssel kell követni.(C)

TNF blokád alatt autoimmun jelenségek, jellemzően gyógyszer-indukált lupus tünetei léphetnek fel (arthralgia, serositis, ANF és anti-DNS pozitivitás), melyek reverzibilisek. Szórványosan demyelinizáló jelenségeket (sclerosis multiplex rosszabbodása vagy megjelenése), neuropathiákat észleltek, ezért ilyen esetekben a TNF blokád nem ajánlott. Hasonlóan

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

néhány izolált esetben aplasztikus anémia, leukopenia, thrombopenia lépett fel. A malignitás, ide értve a RA-ban gyakoribb limfómákat, nem lép fel gyakrabban TNF gátló kezelés alatt. Bár a TNF gátlás alatti terhesség és szoptatás zavartalan volt, terhes és szoptató nők TNF gátlása nem javasolt.

Az infúziós készítmények alkalmazása alatt infúziós reakció léphet fel (hidegrázás, tensio emelkedés vagy süllyedés, láz, palpitatio), az anafilaxiás jelenségek, tensióesés, sokk ritka, azonban a kezelési sorozat bármely infúziója kapcsán előfordulhat. A szubkután készítmények helyi reakciót (bőrpír, duzzanat) okozhatnak. Klinikai tünetek nélküli ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin ellenanyagok megjelenése nem jelenti a TNF gátlás kontraindikációját.

A TNF-gátló (és B-sejt depletáló) kezelések után több esetben fulmináns B hepatitist figyeltek meg. A C hepatitis aktiválódásának kockázata is fokozott. Ezért a betegek HBsAg és HCV szerológiai szűrése ajánlott. Kockázati betegnek tekintendő a hepatitis endémiás területen élő, intravénás drogot élvező, homoszexuális és promiszkuitív egyén és a citosztatikummal és vagy biologikummal kezelt beteg. HBsAg szűrésük szükséges. A HBsAg pozitív betegek biológiai terápiája csak lamivudin profilaxis mellett kezdhető meg és folytatható. A HBsAg negatív betegek védőoltása ajánlott a biológiai terápia megkezdése előtt.(C)

3.2. IL-1 gátlás

Az interleukin-1 gátlás hatásai a gyulladás tekintetében hasonlóak a TNF gátláséhoz, a radiológiai progresszió gátlása kisebb mértékű, még további bizonyításra szorul. (B)

Az interleukin-gátlás kockázatai a TNF-gátláséval azonosak, különösen a fertőzésveszélyt illetően. (B)

3.3. B-sejt depléció

A rituximab kezelés a korai B sejtek és az érett B sejtek egy részét elpusztítja. A plazma sejtek intaktak maradnak, ezért az immunglobulin szintek nem csökkennek jelentősen és így a humorális immunvédekezés sem szűnik meg.
A rituximab kezelés klinikai hatásai olyan - egyidejűleg metotrexáttal is kezelt - rheumatoid faktor pozitív RA-s betegeken a legkifejezettebbek, akik egy vagy több TNF-gátló adására sem reagáltak kellő mértékben.(A)
A rituximab kezelés kapcsán figyelembe veendő speciális szempontok a következők:

1. Tbc és opportunista fertőzések megjelenésével kevéssé kell számolni, azonban egyéb, súlyos fertőzések felléphetnek. Aktív fertőzés alatt a rituximab kezelés ellenjavallt.
2. Hepatitis B infekció fellángolhat, az infúziók után több hónappal is (l. 3.1.) ezért az előzetes HBs Ag és HCV at szűrés és ez irányú követés indokolt.
3. Terhes és szoptató nő rituximab kezelése ellenjavallt.
4. Egér-fehérje iránti illetve igazolt rituximab-iránti allergia ellenjavallatot képez.
5. A rituximab kezelés az inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltások (influenza, pneumococcus, hepatitis B) hatásosságát csökkenti, ezért a kezelés megkezdése előtt ezeket célszerű megadni. Élő kórokozót tartalmazó vakcina rituximab kezelés alatt nem adható.

3.4. A T-limfociták aktiválásának (ko-stimuláció) gátlása

A ko-stimuláció gátlása (abatacept) is befolyásolhatja a fertőzések elleni védekezést, malignus folyamatok vagy autoimmun jelenségek kockázatát. Ezért az előszűrés során szintén tisztázni kell a latens tbc kockázatát. Hat hónapon belül el lehet fogadni a megelőző anti-TNF kezelés alatti pulmonológiai ellenőrzés dokumentált eredményét. Ha ennél hosszabb idő telt el az utolsó pulmonológiai ellenőrzés óta, a teljes tbc előszűrést el kell végezni. A HBsAg szűrés kötelező. A terhesség és fogamzásgátlás, a szoptatás szabályozása, az élő kórokozóval történő oltás tilalma azonos a TNF gátlásnál leírtakkal. A kezelés alatt történő egyéb vakcinálás hatásfoka kérdéses lehet.
Az abatacept indikálása és a kezelés kivitelezése során különös figyelemmel kell követni a 65 évesnél idősebb betegeket és a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedőket. Körükben ugyanis gyakoribbak a nem kívánatos hatások, különösen a felső légúti hurutok kialakulása vagy fellobbanása és légzési nehezítettség. (B)
Ezért az abatacept kezelés előtt és alatta 6 havonta tüdőgyógyászati konzílium szükséges.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. Mely betegek irányíthatók biológiai terápiára?

Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak tanúsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában.

A beteg a biológiai terápia előtti döntéskor nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Krónikus infekciók esetén szerológiai bizonyíték nem fogadható el az aktivitás jelének (kivéve HIV pozitivitást), azonban pozitív szerológiai eredmény esetén (különösen opportunista kórokozók) bizonyítani kell a klinikailag manifeszt infekció hiányát.

Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációinak irányában.

Demyelinizáló betegségben szenvedő beteg esetében biológiai terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén, ide értve a limfoproliferatív betegség gyanúját is, a biológiai terápiát nem szabad megkezdeni. A NYHA beosztás szerinti III-IV stádiumban lévő szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia nem indítható. Az ennél enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni.

A TNF-gátlás legfontosabb kockázata a tuberkulózis jelentkezése.
A kezelés megkezdése előtt a tuberkulózis fertőzés és megbetegedés veszélyét a tuberkulózis jelenlegi epidemiológiai helyzete alapján kell mérlegelni.
A tuberkulózis a *Mycobacterium tuberculosis* complex okozta fertőzés eredményeképp kialakuló kórkép. A leggyakoribb kórformaként jelentkező tüdő tuberkulózisban a kórokozó hatására a különféle mediátorokat termelő alveoláris makrofágok és limfociták aktivációja és felszaporodása, és ennek következményeként T helper limfocita/makrofág alveolitis kialakulása figyelhető meg a fertőzés helyén. A betegség lefolyását illetve progresszióját a kórokozó illetve a fertőzött szervezet különböző szabályozó mechanizmusai által kiváltott citokin termelődési profil határozza meg. A tuberkulózis klinikai megjelenési formái meglehetősen széles változatosságot mutathatnak a teljesen tünetmentes *fertőzéstől* kezdve (látens tuberkulózis infekció, LTBI) a fatális kimenetelű gyorsan progrediáló *megbetegedésig* (miliáris tuberkulózis).

A tuberkulózis továbbra is jelentős népegészségügyi kihívást jelent a Föld minden pontján. 1997-ben mintegy 8 millió, 2000-ben 8,7 millió ember betegedett meg újonnan és évi 2 millió ember halt meg csak tuberkulózis következtében, és 2005-re 10,2 millió új megbetegedés várható. Jelenleg a Föld lakosságának egyharmada *M. tuberculosis*-sal fertőzött. Magyarországon 2004-ben a tuberkulózis incidenciája 24,5 per 100.000 lakos volt.
A *M. tuberculosis* fertőzöttek élete során kb. 10%-ban a fertőzés biztosan megbetegedéshez vezet. A humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzöttek vagy hasonlóan súlyosan immunszuprimált egyének esetében ugyancsak a fertőzöttek 10%-ban várható tuberkulózis megbetegedés kialakulása, de az expozíciót követő egy éven belül.

A TNF-alfa a tuberkulózis fertőzés és megbetegedés leküzdésében a gazdaszervezet egyik legfontosabb gyulladásos mediátora. *In vivo* és *in vitro* vizsgálatok is alátámasztják, hogy TNF-alfa hiányában nincs granulóma képződés a fertőzés helyén. Emellett az is igazolódott, hogy TNF-alfa nélkül az immunrendszer nem képes féken tartani a perzisztáló, dormáns állapotban lévő, a nyirokcsomókba visszavonult kórokozókat, így a LTBI-ből sokkal gyorsabban, nagyobb mértékben és súlyosabb formában alakul ki tuberkulózis megbetegedés a citokin hiányában.

Hazánk hagyományosan tuberkulózis fertőzött ország, a világban a közepesen érintettek közé tartozik, a tbc fertőzöttség a Nyugat-Európai átlagot továbbra is meghaladja. Ezért a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium egyeztetett irányelveit a biológiai terápia kapcsán különösen érvényesíteni kell (Módszertani ajánlás, a tuberkulózis megelőzésére, felkutatására, gyógykezelésére és a betegek gondozására, 1999).
A fentiek alapján tehát a TNF-alfa antagonista kezelés megkezdése előtt vagy ennek elmaradása esetén a kezelés megkezdését követően mihamarabb betegeink esetében ki kell zárni illetve fel kell mérni a LTBI vagy a tuberkulózis megbetegedés lehetőségét és ezek rizikóit is. Biológiai terápia nem kezdhető az aktív tbc. gyógyulása előtt.
Ehhez minimálisan részletes anamnézis felvétel, Mantoux teszt és mellkas Rtg vizsgálatok valamint tüdőgyógyászati konzílium szükségesek. Indokolt esetben a mikrobiológiai diagnosztika útján kell az aktív betegséget igazolni, vagy kizárni (A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájának standardjai. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és az Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium diagnosztikus irányelvei, 2004). Az ELISA alapú tuberkulózis gyorstesztek e tekintetben nem értékelhetők. A Quantiferon típusú tesztek elfogadhatók a Mantoux próba kiváltására.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A Mantoux teszt kivitelezése és értékelése a Mellékletben (Eljárásrend, 1.1.4.3.1.) olvasható.
(A Mantoux teszt kivitelezésének és értékelésének jelenlegi hazai szabályait a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium „Módszertani ajánlások a Tuberculosis Nemzeti Program végrehajtásához” című 1996-os módszertani levele foglalja össze).

Az American Thoracic Society, valamint a Center for Disease Control and Prevention, USA ajánlásai alapján a két következő rizikócsoport került meghatározásra:

M. tuberculosis fertőzésnek fokozottan kitett személyek:

- Tuberkulózisban szenvedő betegek, különösen a frissen felfedezettek közeli kontaktjai.
- Magas tuberkulózis incidenciájú országból származó gyermekek és felnőttek (Afrika, Ázsia, Latin Amerika, Kelet-Európa) ha alacsony incidenciájú helyre költöznek.
- Veszélyeztetett intézmények dolgozói és bentlakói (börtönök, szociális otthonok, elmegyógyintézetek, hajléktalan szállók).
- Magas rizikó csoportba tartozó betegekkel* dolgozó egészségügyi dolgozók.
- Magas rizikó csoportba tartozó* etnikai kisebbségek (helyi viszonyoktól függően).
- Magas rizikó csoportba tartozó* felnőttek közeli kontaktjainak tartható csecsemők, gyermekek, és serdülők.
- Kábítószer fogyasztók.

Már M. tuberculosis fertőzöttek, akikben a tuberkulózis megbetegedés kialakulásának veszélye fokozottabb:

- HIV fertőzöttek
- *M. tuberculosis-al* frissen (két éven belül) megfertőződöttek, különös tekintettel a csecsemőkre és kisgyermekekre (utóbbiak felismerése a BCG védőoltás miatt Magyarországon körülményesebb)
- Tuberkulózisra fokozottan hajlamosító megbetegedésekben szenvedők*
- Kábítószer fogyasztók
- Inadekvát módon kezelt tuberkulózis az anamnézisben

*(HIV fertőzés, a kábítószer élvezet (elsősorban intravénás), a megelőző két év során észlelt *M. tuberculosis*-sal való fertőződés, a tuberkulózist valószínűsítő mellkas röntgen lelet terápiában nem vagy inadekvát terápiában részesített egyének esetében, a diabetes mellitus, a silicosis, a szervtranszplantáció, a kortikoszteroid (≥1 hónapon át ≥15 mg/nap prednisolon) vagy egyéb immunszupresszív kezelés, a fej és a nyak karcinómás megbetegedései, a haematológiai megbetegedések (pl.: leukémia, Hodgkin kór), a zsugorvese, az intesztinális bypass vagy gasztrektomia, a krónikus malabszorpciós szindróma, és az ideálisnál 10%-al alacsonyabb testsúly).A tuberkulin bőrteszt értékelése az egyes kockázati csoportokban az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (American Thoracic Society) 2000 áprilisi legújabb állásfoglalása szerint a hajlamosító tényezők figyelembevételével történik.

A nagy kockázatú csoportban már az ≥5 mm-es induráció pozitívnak tartandó, míg a
≥10 mm-es induráció a kisebb kockázatú csoportban pozitívnak.

A hajlamosító tényezőkkel nem rendelkezők esetében a ≥15 mm-es induráció tekinthető pozitívnak.
A kockázati csoportokat a Melléklet is részletezi.

Pozitív bőrteszt esetén mellkas röntgen vizsgálattal kell kizárni a tuberkulózis megbetegedés lehetőségét. Amennyiben a mellkas röntgen negatív úgy a megbetegedés kialakulásának megelőzése céljából a látens fertőzöttet a biológiai terápia előtt és annak folyamán preventív antituberkulotikus kezelésnek kell alávetni. A LTBI ellenes kezelés vagy kilenc hónap izonicid (napi 300 mg), vagy négy hónap rifampicin (napi 600 mg) monoterápia időszakos májfunkciós kontroll mellett.

A negatív Mantoux teszt nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét hiszen anergia alakulhat ki HIV és egyéb vírus fertőzések, súlyos és magas lázzal járó megbetegedések, vírus vakcinációk, vagy immunszupresszív kezelés kapcsán. Negatív lehet a Mantoux teszt az aktív tuberkulózisban szenvedők 10-25%-nál is. Így TNF-alfa antagonista kezelés kapcsán negatív bőrpróba esetén is meg kell fontolni a LTBI kezelés bevezetését ha a klinikai és epidemiológiai körülmények LTBI mellett szólnak, illetve láz vagy légúti fertőzés esetén a TNF-alfa antagonistával kezelt betegnél mihamarabb és a legkörültekintőbben ki kell zárni a tuberkulózis megbetegedést. Mérlegelni kell a TNF-alfa antagonista kezelés elhalasztását a LTBI vagy tuberkulózis megbetegedés kezelésének befejeztéig.

Biológiai terápia mellett preventív kezelés javasolt negatív Mantoux teszt esetén is tuberkulózis megbetegedésben szenvedők 4 éven aluli, vagy immunoszupresszív kezelés alatt álló vagy immunszupresszív megbetegedésben szenvedő, illetve HIV fertőzött kontaktjai számára is. A negatív bőrtesztet mutató közeli kontaktokat az utolsó expozíciót követő 10-12 hét múlva újra bőrpróba alá kell vetni. Abban az esetben ha az ismételt bőrpróba is negatív és az expozíció legalább 10 hete megszűnt, úgy a preventív kezelés felfüggeszthető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Folyamatban lévő TNF-gátló kezelés alatt jelentkező láz és/vagy légúti fertőzés esetén ki kell zárni a tbc. fellobbanását, mérlegelni kell a kezelés szüneteltetését ennek ledöntéséig, illetve az antituberkulotikus kezelés sikeres befejezéséig.

4.1. Rheumatoid arthritis

A biztosan kórismézett (több, mint 4 ACR kritérium legalább 3 hónapja), aktív (5,1 DAS28 felett) - DAS28= módosított Disease Activity Score), a megfelelően alkalmazott bázisterápiára (legalább 20 mg/hét metotrexát monoterápia, vagy legalább 20 mg/nap leflunomid monoterápia, vagy legalább 15 mg/hét metotrexát és valamely elfogadott kombinációja, vagy legalább 10 mg/nap leflunomid és valamely elfogadott kombinációja legalább 3 hónapig) nem reagáló (azaz, akik aktivitása nem csökkent 5,1 DAS28 alá) betegek, illetve akik a leírt bázisterápiát toxicitás miatt folytatni nem tudták a legkevesebb 3 hónapig jelöltjei lehetnek a biológiai terápiának.

Azoknál a betegeknél, akiknél három hónapon belül jelentős radiológiai progresszió mutatható ki valamely objektív, nemzetközileg elfogadott módszerrel (Larsen, van der Heijde által módosított Sharp vagy Ratingen skála), ugyancsak megindítható a biológiai terápia, azonban a fenti aktivitási kritériumokat náluk is mérni és dokumentálni kell.

Rituximab vagy abatacept kezelés azon rheumatoid arthritises betegek esetében kezdhető, akik betegségének aktivitása egy vagy több TNF-gátló adása ellenére az EULAR javulási kritériumok szerint nem javult (0,6-nál kevesebb DAS 28 pont javulás és az aktivitás 5,1 pont felett marad) illetve nem kielégítően javult (0,6-1,2 DAS 28 pontot javult és az aktivitás 3,2 pont felett maradt). Az EULAR javulási kritériumrendszert a Mellékletben közöljük.

A rituximabot és az abataceptet regisztrációja szerint metotrexáttal együtt kell adni (a klinikai gyakorlat szerint heti 10-25 mg metotrexát és legalább 5 mg folsav).

Egy rituximab ciklus után a beteget egy évig követni kell, három havonkénti ellenőrzéssel. A rituximab kezelés - legkorábban 4 hónappal az előző infúziók után - alapos mérlegelés után többször is megismételhető.

Az abatacept alkalmazása esetén a terápiás választ a 6. havi infúzió után kell meghtározni. Ha javulás nem éri el vagy nem haladja meg a TNF gátlás értékeléséhez megadott értékeket, mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait és a lehetséges alternatívákat.

4.2. Juvenilis rheumatoid arthritis

Biológiai terápia indítható, ha a betegség poliartikuláris formája áll fenn, és a beteg legalább 3 hónapig adott 15 mg/m^2/hét metotrexát kezelés ellenére aktív, azaz 5 vagy több ízület duzzadt és 3 vagy több ízület mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny és a vörösvérsejtsüllyedés gyorsult, vagy a CRP emelkedett, illetve a beteg állapota csak 0,25 mg/kg/nap vagy ennél nagyobb szteroid adag mellett is a fentiek szerint aktív. Indokolt a biológiai terápia akkor is, ha a felsorolt kezelések toxikusnak bizonyultak.

4.3. Spondylitis ankylopoetica

- A biológiai terápia csak az SPA módosított New-York-i kritériumok szerint „biztos” diagnózisának fennállása esetén kezdhető meg.
- A biológiai terápia elkezdésének további feltétele, az előző, adekvát gyógyszeres kezelés ellenére aktív betegség. Adekvát gyógyszeres kezelés, ha legalább két, különböző nem-szteroid gyulladásgátló maximális, ill. tolerálható dózisban adva, igazoltan nem csökkenti a betegség aktivitását (l. alább). (Megjegyzés: a biológiai terápia alatt a nem szteroid gyulladásgátló a kezelőorvos megítélése szerint tovább adható illetve elhagyható, de a betegség kezelése alapjának tekintendő rendszeres gyógytorna folyamatosan végzendő.)
- Amennyiben a beteg fő panasza a gerinc gyulladásos fájdalma, további feltétel nincs.
- Amennyiben a beteg fő panasza az SPA-hoz csatlakozó perifériás ízületi gyulladás, akkor további feltétel, hogy oligoarthritis esetében legalább 2 intraarticularis kortikoszteroid injekció, polyarthritis esetében sulfasalazin (a maximális 3 g/die vagy a tolerált dózisban) vagy más RA-ban alkalmazott bázisterápiás szer (maximális ajánlott illetve tolerált dózisban) legalább négyhónapos tartós adása ellenére fennálló betegség aktivitás. (Megjegyzés: RA-val ellentétben a biológiai terápia végzésének nem feltétele „bázisterápiás” készítmény párhuzamos adása, a már elkezdett „bázisterápiás” szer további folytatása a kezelőorvos döntése szerint történik.)
- Amennyiben a beteg fő panasza az enthesitis, akkor további feltétel, hogy legalább két lokális kortikoszteroid injekció ellenére a betegség aktív marad. (Megjegyzés: a biológiai terápia alatt a lokális injekciók adásának nincs ellenjavallata.)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

- A betegség aktivitását a BASDAI index-szel határozzuk meg. Aktívnak tekinthető az az SPA-s beteg, akinek a BASDAI index (0-100) átlaga több mint 40. Amennyiben az index átlaga nem éri el a 40-et, akkor az SPA kezelésében és a biológiai terápiák alkalmazásában jártas szakorvos véleménye alapján is elkezdhető a kezelés. A véleménynek a klinikai tünetek súlyosságán és az akut fázis fehérjék magas szintjén és a képalkotó eljárások (gyors radiológiai progresszió a hagyományos röntgenfelvételen, gyulladásos aktivitás a gerinc és a sacroiliacalis ízületekben MR felvételeken) eredményén kell alapulnia.

4.4. Arthritis psoriatica

A psoriasis a bőrt és az ízületeket egyaránt érintheti, ezért a diagnosztika és a betegség nyomon követése a bőrgyógyász és a reumatológus szakorvos közös feladata. A biológiai terápia a bőrelváltozást is kedvezően befolyásolhatja, ezért a kezelés bőrgyógyász szakorvos kezdeményezésére is megkezdődhet, ha a bőrbetegség súlyossága áll előtérben. A bőrbetegség biológiai terápiája az arra törzskönyvezett gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint történik.

Az AP kórismézét az elfogadott kritériumrendszerek (Ann Rheum Dis 64 Supplement II. 2005) egyikével igazolni kell. Ezek még validálás alatt állnak, ezért hazánkban a jól ismert Moll-Wright rendszer ajánlott. Az AP aktivitását és az ízületi károsodást mérő paraméterek alkalmasságáról még szintén vita folyik.

Az aktív betegség határértékei, az izolált dactylitis és az enthesitis mérési módja nincsenek meghatározva. A szakértők véleménye szerint a perifériás arthritis értékelésére a DAS28 rendszer jó közelítést ad, az axiális érintettség a BASDAI útján jól jellemezhető. Ezért az AP aktivitásának határértékeiként a DAS28 vagy a SDAI RA értékeit, az axiális érintettség aktivitási határaként az SPA BASDAI határértéket kell a biológiai terápia indikációs határértékeiként tekinteni (ld. 8.1. és 8.3.).

A radiológiai károsodás az AP-re módosított Sharp, Sharp-van der Heijde, vagy Ratingen skálákkal egyaránt mérhetők. A három hónap alatti legalább 10% progresszió tekinthető a biológiai terápia indokának.

A perifériás AP DMARD terápiájában a metotrexát, sulfasalazin, ciklosporin és leflunomid alkalmazása elfogadott. A biológiai terápia azokban a betegekben kezdhető meg, akik legalább három hónapon át 20 mg/hét metotrexát vagy 20 mg/nap leflunomid vagy 2000 mg/nap sulfasalazin vagy 2,5 mg/tskg/nap ciklosporin kezelésben vagy ezek alacsonyabb adagú kombinációjában részesültek és gyulladásos aktivitásuk nem csökkent vagy a kezelést mellékhatások miatt le kellett állítani. Az axialis AP esetében nem határozható meg terápiás kudarc biológiai terápia indításának feltételeként.

5. Hogyan kell mérni a biológiai terápia hatásosságát vagy kudarcát?

5.1. Rheumatoid arthritis

A terápia hatásosságának értékelésére szintén a gyulladásos aktivitás objektív és nemzetközileg elfogadott mértékeként a DAS28 rendszer alkalmazása javasolt. A válaszkészség mértékét az EULAR javulási kritériumai szerint kell meghatározni. A gyulladásos aktivitás értékelése és a mellékhatások regisztrálása háromhavonta javasolt.
Amennyiben a TNF gátlás során a javulás a kezelés 3. hónapjában (infliximab esetében a 15. héten) kisebb, mint 0,6 DAS 28 pont és az aktivitás 5,1 pont felett marad („refrakter" beteg, elsődleges hatástalanság), az adott TNF-gátló adott adagjával nem szabad folytatni a kezelést, hanem

a) az adagot emelni, vagy az infúziót/injekciót sűríteni kell (az egyes készítmények alkalmazási előiratai szerint, l. Melléklet, 1.1.5.)

b) más TNF-gátlóra kell áttérni

c) alternatív támadáspontú biologikumot kell alkalmazni

d) a hagyományos agresszív DMARD terápiát kell beállítani.

Ha a kezelés során bármely ellenőrzés alkalmával a javulás „nem kielégítő" mértékűnek bizonyul, azaz 0,6 és 1,2 DAS 28 pont közötti és az aktivitás 3,2 pont felett marad (másodlagos, „szerzett" rezisztencia), ugyanezen lehetőségek valamelyikének alkalmazása javasolt. Az alternatív támadáspontú biologikumok hatásosságának elbírálásához szintén az EULAR DAS 28 javulási kritériumrendszert kell alkalmazni.

5.2. Juvenilis rheumatoid arthritis

A kezelés eredménytelen, ha 3 hónap után a javulás mértéke nem érte el a 30%-ot legalább 3-ban vagy több, mint 30%-ot romlott legalább 2-ben a következő paraméterek közül:

1. Duzzadt ízületek száma (66 ízület)
2. A mozgáskorlátozott ízületek száma (71 ízület)
3. Az orvos általános értékelése (VAS)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. A beteg vagy a szülő általános értékelése (VAS)
5. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)
6. Vörösvérsejtsüllyedés

5.3. Spondylitis ankylopoetica

A BASDAI index értékének (0-100) a kezelés 14. hetére legalább 50% relatív vagy 20 mm abszolút csökkenése esetén tekinthető a biológiai terápia hatásosnak. Amennyiben ez a feltétel nem teljesül a biológiai terápiát nem lehet tovább folytatni. A BASDAI indexet a kezelés folytatása során kéthavonta mérni kell, amennyiben legalább két egymást követő alkalommal a csökkenés a 14. héten elért javuláshoz képest az index romlik, a kezelést abba kell hagyni.

A kezelés hatásosságának megítélésére az ASAS 50%-os javulás illetve a remisszió kritériumait is célszerű meghatározni (ld. az Eljárásrend mellékletet). Ezeknek esetleges nem teljesülése azonban nem zárja ki a biológiai terápia folytatását.

5.4. Arthritis psoriatica

Az AP remissziós kritériumai a Psoriatic Arthritis Remission Criteria (PsARC) vagy Clegg-féle kritériumokként ismertek, egyes gyógyszervizsgálatokban kerültek alkalmazásra, azonban még klinikai validálás alatt állnak. Axiális érintettség esetén a SPA BASDAI és ASAS értékek a mérvadók.

A bőr érintettségének a biológiai terápia előtt és alatt történő dokumentálására a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ajánlott.

Egyszerűsége miatt a biológiai terápia hatásmérésére hazánkban AP esetén is a DAS28 RA és a SPA BASDAI értékhatárokat kell alkalmazni (ld. 9.1. és 9.3.).

Az európai és USA gyógyszerügyi hatóságok (EMEA, FDA) útmutatása szerint a biológiai gyártásmódú, fehérjetermészetű gyógyszerek - így a biologikumok - hatásmódra és molekulára való tekintet nélkül, sohasem tekinthetők azonosnak. A „generikus" meghatározás biologikumokra nem alkalmazható, ezek „biológiailag hasonló" (biosimilar) készítmények. Egymással sem az expediáló gyógyszerész, sem az előíró orvos által automatikusan nem helyettesíthetők. A hatásosság és a biztonság követhetősége érdekében bármely elkezdett készítményről másik biológiailag hasonlóra áttérni csak megfelelő orvosi indok esetén szabad. A biologikumok esetében ilyen indok

- elsődleges vagy másodlagos, dokumentált hatástalanság, vagy
- nem kívánatos hatás, ide értve az alkalmazási módból fakadó mellékhatásokat (injekciós vagy infúziós reakció) lehet.

6. Milyen biztonsági ellenőrzés szükséges a biológiai terápia miatt és után?

A biológiai terápiában részesülő beteg nyomonkövetése során a rutin ellenőrzésen kívül (általános állapot, fizikális állapot, vitális paraméterek, rutin laboratóriumi vizsgálatok) különös gonddal kell kísérni a hematológiai, infektológiai, kardiológiai, vagy autoimmun jelenségeket. A biológiai terápia mellett alkalmazott esetleges egyéb betegségmódosító gyógyszerek (elsősorban metotrexát) indokolta ellenőrzés a megfelelő szakmai szabályok szerint kell, hogy történjen. Mellkas röntgenfelvétel készítése negatív anamnézis esetén is félévente szükséges. Amennyiben a beteg a kezelés megkezdésekor enyhe szívelégtelenség (NYHA I-II) tüneteit mutatta, kardiológiai ellenőrzése is félévente indokolt. A kezelés indokául szolgáló alapbetegség aktivitásának mérése és dokumentálása három havonta javasolt. A részletes előírásokat a Melléklet tartalmazza.

A biológiai terápia beszüntetése után is indokolt a betegek ellenőrzése az esetleges késői mellékhatások (malignitás, demyelinizáló betegség) észlelése érdekében. Ezért a három havonta a kezelést végző kijelölt intézményben történő dokumentált klinikai vizsgálat javasolt.

7. A biológiai terápia alkalmazásának feltételrendszere hazánkban

A biológiai terápiát az indokul szolgáló betegség diagnosztizálásában, kezelésében és gondozásában tapasztalatot szerzett, illetve a biológiai terápiák területén megfelelő, akkreditált továbbképzésben részesült szakorvos vezetheti. A kezelésben olyan egészségügyi szakdolgozó működhet közre, aki hasonló tapasztalatot és képzettséget szerzett.

A biológiai terápiára kijelölt szolgáltató felelős szervezeti egysége a biológiai terápia vezetésére a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium által feljogosított osztály és a hozzá csatolt kórházi szakambulancia. E speciális

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

tevékenység szakmai minimumfeltételeit meghatározó jogszabályhoz a Kollégium tesz javaslatot. A biológiai terápia végzésének közvetlen helyszínén anafilaxiás sokk elhárítására alkalmas felszerelésnek kell lennie. Infúziós biológiai terápia ott végezhető, ahol közvetlenül elérhető intenzív osztály (részleg) van, vagy együttműködési megállapodásban rögzített más szolgáltató és az illetékes mentőszolgálat biztosítja a sürgősségi ellátás hátterét. Ebben az esetben a kijelölt osztályt és mentőállomást az infúzió(k) megkezdéséről értesíteni kell.

A biológiai terápiát a beteget kezelő szakorvos javasolhatja.

Az irányelveknek megfelelően dokumentált szakmai javaslatot a biológiai terápia végzésére feljogosított kijelölt intézmény bírálja el és annak vezetője dönt a terápia megkezdhetőségéről.

A javaslattévő szakorvos közreműködhet az előszűrésben és a beteg ellenőrzésében. Az egyes szubkután injekciókat az erre dokumentáltan kiképzett beteg vagy hozzátartozója is beadhatja.

Amennyiben a kezelések csak a betegek meghatározott sorrendjében végezhetők, a vonatkozó jogszabályok szerint kell eljárni. A szakmai irányelvek betartását és a kezelések dokumentálását az ÁNTSZ a szakfelügyelet útján ellenőrzi.

8. A társadalombiztosítási támogatás igénybevétele

A biológiai terápia finanszírozójának biztosítania kell, hogy a kezelés a protokollban foglalt irányelvek és gyakorlati kivitelezési utasítás betartásával történjen. A hatásosnak bizonyult kezelés legalább egy éven áttörténő folytatásának fedezetét biztosítani kell, annak tudatában, hogy a biológiai terápia szakmai szempontból legalább egy évig alkalmazandó, sőt, egy éven túl is folytatható.

A 9.1.-ben jelzettnek megfelelően emelt adagú, vagy sűrűbb kezelési séma alkalmazása és finanszírozása is indokolt lehet.

Rheumatoid arthritisben, ha az első év végére az aktivitás a DAS 28 a remissziós érték (2.6) alá csökken és ez a második évben is fennmarad, mérlegelhető a biológiai terápia szüneteltetése.

Spondylitis ankylopoeticában és arthritis psoriaticában a nemzetközi és nemzeti ajánlások nem határozzák meg a biológiai terápia folytatásának időtartamát. Amennyiben a betegnél az adott biológiai kezelés hatásos és nem jelentkezett mellékhatás kezelés tartós folytatása javasolt.

Az irodalmi adatok alapján a biológiai kezelés tartósan adható, s a kezelés során visszaesés és hatástalanság nem gyakoribb, mint a kezelés megkezdésekor, mellékhatások a kezelés során bármikor jelentkezhetnek. A kezelést - különböző okok miatt - abbahagyó betegek túlnyomó többségénél a betegség aktivitásának fokozódása a kezelés abbahagyása után 12-17 hét múlva bekövetkezik.

9. A biológiai terápia egészséggazdasági elemzése

A bevezetőben bemutattuk az arthritisek egyéni és szociális terheit és ismertettük, hogy az OMERACT egészséggazdasági munkacsoportja milyen követelményeket támaszt a reumatológiai, ezen belül a rheumatoid arthritisre vonatkozó elemzések iránt. Ilyen elemzésekre a biológiai terápiák értékeléséhez múlhatatlanul szükség van, mert a betegség kimenetelére nézve - ide értve a hagyományos betegségmódosító kezelések hatását is -, többféle alternatíva van. A költségszámítások azért is nélkülözhetetlenek, mert a kezelés rendkívül költséges, a rendelkezésre álló források még a fejlett világ legtöbb országában is korlátozottak és így szükséges annak bizonyítása, hogy az egységnyi költséggel milyen maximális eredmény érhető el. Ehhez országonként kell meghatározni az arthritisek direkt és indirekt költségeit, az életpálya során felmerülő egyéni és társadalmi veszteségek beszámításával.

A nemzetközi elemzések ugyanis közvetlenül nem adaptálhatók a magyar viszonyokra (a jóval alacsonyabb bér-elemek miatt). Az egyes elfogadottan költséghatékony kezelésekkel való összehasonlítás azonban megfelelő támpontot adhat. Így a biológiai terápia költséghasznosságát a következő értékekhez lehet és kell viszonyítani. A fertőzött ízületi endoprotézis reoperációja (debridement protéziscsere helyett) 500-21800 USD/QALY, az osteoporosis biszfosztonát kezelése 18150 USD/QALY, discus hernia gyök körüli steroid infiltrációja 12668 USD/QALY, a szűk lumbalis csatorna dekompressziós műtéte 70000 USD/QALY. Az orvostudomány más területein például a vérnyomáscsökkentés költséghatékonysága25000 USD/QALY, a hemodializisé 55000 USD/QALY, a szklerózis multiplex interferon kezelése 1 millió USD/QALY. Az elfogadható költséghatékonysági határt 20-80000 USD /QALY értékben határozzák meg, melynek középértéke50000 USD/QALY, hazánkban 9-10 millió Ft/QALY. A biológiai terápiák alábbi költséghasznossági értékeit tehát ehhez célszerű viszonyítani. (B)

A különböző gyógyszerekkel végzett anti-TNF kezelések egymás közötti összehasonlítása azt mutatta, hogy költség-hatékonyságuk nem különbözik lényegesen, a TNF gátló kezelések azonos hatást gyakorlatilag azonos költséggel érnek el. (C)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az új indikációra vonatkozó újabb elemzések pontosítani fogják a hosszú távú költséghatékonysági értékelést, az új TNF-gátlók és a más támadáspontú biologikumok egészséggazdasági összehasonlítása elsősorban a finanszírozó érdeke.

Ezért a hazai betegségjellemzők és költségelemek figyelembevételével hazai egészséggazdasági elemzésekre van szükség.

IV. Rehabilitáció

A biológiai terápiában részesülő arthritises betegek rehabilitációjának az alapbetegség reumatológiai rehabilitációs szakmai szabályai szerint kell folynia. A biológiai terápiához nem kapcsolódik speciális funkcionális zavar.

V. Gondozás

A biológiai terápiában részesülő arthritises betegek gondozásában a legfontosabb feladat a kezelőorvossal és a kezelést vezető centrummal való folyamatos kapcsolattartás és együttműködés biztosítása. Ez a centrum és a beteget kezelő házi-orvos és reumatológiai szakrendelés közös feladata. Ajánlott speciálisan képzett és elköteleezttt szakdolgozók (nővér, asszisztens) bevonása. A legfontosabb feladatok:

- A gyógyszerelés oktatása, felvilágosítás (szubkután injekciózás)
- A kezelés végrehajtása, betegmegfigyelés, életfunkciók ellenőrzése, dokumentálása (testsúly, vérnyomás, pulzus, légzésszám, testhőmérséklet esetleges mellékhatások)
- Laboratóriumi vizsgálatok (vérvétel, leletek összegyűjtése)
- Gyógyszerek nyilvántartása, szükség esetén tárolása, ellenőrzése
- Kapcsolattartás a beteggel, a hatásosság kérdőíves mérése, mellékhatások jelzése és dokumentálása (különös tekintettel a fertőzésekre)

A részletezett tennivalókat a III. fejezet 6. pontja és a IX. fejezet 1.1.4. pontja sorolja fel.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A klinikai hatásosság indikátorait a biológiai terápia megkezdésének és hatásmérésének módszereit és a követés feladatait leíró fejezetek tartalmazzák. Rheumatoid arthritisben az EULAR DAS 28 kritériumrendszere alapján meghatározott aktivitási kategória a meghatározó. A DAS (Disease Activity Score) a fájdalmas és gyulladt ízületek száma, a beteg saját megítélése egészségi állapotáról és a vörösvértestsüllyedés vagy CRP értékének súlyozott indexe. A DAS 28-ben huszonnyolc ízületet kell értékelni. Az aktivitási fokozatok:

Magas aktivitás:	5,1 felett
Közepes aktivitás:	3,2 és 5,1 között
Alacsony aktivitás:	2,6 és 3,2 között
Remisszió:	2,6 alatt

A protokoll bevezetésének feltételei

A biológiai terápia hazai feltételeit a III. fejezet 7. pontja és a IX. fejezet 1. pontja részletezi.

VI. Irodalomjegyzék

A jegyzék használatáról l. a Melléklet B. pontját.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis - 2002 update. *Arthritis&Rheumatism 2002;48:328-346.*

Emery P et al. WHO Collaboration Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology 2001;40:699-702.*

Furst D E et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNFα) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl. IV.2-14.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Shanahan J C et al. Upcoming biologic agents for the treatment of rheumatic diseases. *Current Op. in Rheum 2003;15:226-236.*

Mohan A K et al. Infectious complications of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Current Op. in Rheum 2003;15: 179-184.*

Ziolkowska M, Maslinski W. Laboratory changes on anti-tumour necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis.*Current Op. in Rheum 2003;15: 267-273.*

Remicade (infliximab) termékmonográfia. *Schering-Plough Central East AG 2002.*

Culy R C, Keating G M. Etanercept. An updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs 2002;62: 2493-2537.*

Rau J. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis 2002;61: Suppl. II. 70-73.*

Dinarello C A. The role of the Interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by Interleukin-1. *NEJM 2000;348:728-730.*

Cohen C et al. Treatment of rheumatoid arthritis with Anakinra, a recombinant human Interleukin-1 receptor antagonist in combination with methotrexate. *Arthritis&Rheumatism 2002;46: 614-624.*

Smolen J S et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis 2003;62: Suppl. I.64 (EULAR 2003 Abstract).*

Lahdenne P et al. Infliximab or ethanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis 2003;62: 45-247.*

Lovell D J et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.*NEJM 2000;342:763-769.*

Mease P J. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis 2002;61:298-304.*

Calin A et al. A multicentre, placebo-controlled trial of Enbrel in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2003;62:Suppl. I.95 (EULAR 2003 Abstract).*

Antoni C E et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis trial (IMPACT): substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. *Ann Rheum Dis 2003;62: uppl. I. 90 (EULAR 2003 Abstract).*

Ory P et al. Etanercept (Enbrel) inhibits radiological progression in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis 2003;6:Suppl. I.: 92 (EULAR Abstract 2003).*

Working Party of the British Society for Rheumatology. Guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. *2002; www.rheumatology.org.uk*

National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of ethanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis.2002.

Royal College of Nursing. Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis. 2002.

Furst D E et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatiod arthritis in immunosuppressive trials of being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis 2002;61:Suppl. II.62-63.*

Braun J et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2003;62:817-24.*

Solomon D H, Avorn J. Pharmacoepidemiology and rheumatic diseases 2001-2002. *Current Op. in Rheum 2003;15:122-126.*

Smolen J S et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology 2003;42:244-257.*

Singh A et al. How much improvement in functioning is considered important by patients with active, disease modifying anti-rheumatic drug refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2003;62: Suppl.I.108 (EULAR 2003 Abstact).*

Bosworth A, Panayi G S, Williams B. Rheumatoid arthritis: the painful truth. A consensus statement from the National Rheumatoid Arthritis Society July 2003.

Hodinka L et al. Quality of life and burden of disease in rheumatoid arthritis. A survey of 127 patients in Hungary. *Ann Rheum Dis 2003;59: Suppl.I.323 (EULAR 2003).*

Abstract

Gabriel S E et al. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritis controls. *J Rheumatology 1997;24:43-48.*

Kobelt G et al. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis&Rheumatism 1999;42:347-356.*

Yelin W, Wanke L A. An assessment of the annual and long-term direct costs of. rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism 1999;42:1209-1218.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Lajas C et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence based study. *Arthritis &Rheumatism (Arthritis Care Res) 2003;49:64-70.*

Gabriel S E et al. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. *Ann Rheum Dis 2002;61:370-372.*

Tella M N et al. Cost-effectiveness, cost-utility and cost-benefit studies in rheumatology: a review of the literature 2001-2002. *Current Op. in Rheum 2003;15:127-131.*

Choi H K et al: A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism 2000;3:2316-2327.*

Wong J B et al. Cost-effectiveness of 102 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Arthritis &Rheumatism 44: ACR Abstract Supplement 9:S311.*

Kobelt G et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT Study. *Rheumatology 2003;42: 326-335.*

Kobelt G et al. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis 2004;63:4-10.*

Tugwell P et al. Adalimumab improves utility and quality-adjusted life days in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2003;62:107 (EULAR 2003 Abstract).*

Bansback N et al. A treshold cost-effectiveness comparison of infliximab and etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *(ACR Abstract 2002)*

Hochberg M C et al. A cost-minimization analysis based on a systematic review of randomized placebo-controlled trials of the addition of biologic agents to methotrexate in patients with active rheumatiod arthritis.*(ACR Abstract 2002)*

Welsing P M J et al. Modeling study into the cost-effectiveness over 5 year of treatment strategies including TNF blocking treatment and leflunomide treatment in the Netherlands. *Ann Rheum Dis 2003;62:108(EULAR 2003 Abstract).*

Smolen J. Az Európai Reumatológiai Szövetség (EULAR) elnökének levele Romano Prodi Úrhoz, az Európai Bizottság elnökéhez. *Magyar Reumatológia 2003; közlés alatt.*

Brennan A et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology 2004;43:62-72.*

Sidiropoulos P et al. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustment are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis 2004;63:144-148.*

Breedweld F C et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis.*Ann Rheum Dis 2004;63:149-155.*

Gömör B et al. A rheumatoid arthritis infliximab kezelésével szerzett első hazai tapasztalatok. *Magyar Immunológia 2004; Közlés alatt.*

O*rbán I, Balogh Zs.* Etanercept terápiával szerzett saját tapasztalataink gyermekkori arthritisekben. *Magyar Reumatológia 2003;44:7-11.*

van Riel P L C M et al. EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. *EULAR Publishing 2000.*

Giannini E H, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis&Rheumatism 1997;40: 1202-9.*

Orbán I, Ruperto N, Balogh Zs: The Hungarian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol 2001;19/4*

Suppl.23.81-85.

van der Linden S, Valkenburg H A, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for the modification of the New York criteria. *Arthritis&Rheumatism*

1984;27:61-368.

Barrett S, Jenkinson T, Kennedy L G. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol 1994;21:2268-2291.*

Calin A, Garrett S, Whitelock H. A new approach to defining functional disability in akylosing sondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol 1994;21:2281-2285.*

Anderson J J, Baron G, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis&Rheumatism 2001;44:1876-1886.*

Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2003:;62:817-824.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Maksymowych W P, Inman R D, Gladman D et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-α directed therapies in the treatment of spondyloarthritis.

J Rheumtol 2003;30:1356-1363.

Keat A. BSR guideline for prescribing TNFα blockers in adults with ankylosing spondylitis. 2004; *www.rheumatology org. uk.*

Bröll J, Dunky A, Ebner W et al. Konsensusstatement der österreichischen Expertenkomission zur Behandlung der ankylosierende Spondylitis. 2003. *www.rheuma2000.at*

Braun J, Braliakos X, Brandt J et al. Persistent clinical response to the anti - TNF - alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford) 2005;44:670-676.*

Brandt J, Listing J, Haibel H. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing sondylitis. *Rheumatology (Oxford) 2005;44:342-348.*

Lyle S et al. Guideline for anti-TNF-α therapy in psoritic arthritis.

Furst D E et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in innumosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis 2002;61:62-63.*

Mariette X, Salmon D and Group RATIO. Ann Rheum Dis 2003;62:791.

Editorial: British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing wisk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-α treatments. *Rheumatology 2005;44:1205-1206.*

Dixon W G, Watson K D, Lunt M et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor Necrosis Factor alfa-therapy - Results from the british Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis&Rheumatism 2007;56:2905-2912.*

Wolfe F, Michaud K. Bilogic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis&Rheumatism 2007;56:1886-2895.*

Aletaha D, Funovits J, Keystone E C, Smolen J S. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis&Rheumatism 2007;56:3226-3235.*

Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol 2005;129:3-17.*

van de Putte L B A, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis 2004;63:508-516.*

Schiff M H, Burmester G R, Kent J D et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global cinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:889-894.*

Weinblatt M E, Keystone E C, Furst D E, et al. Adalimumab, a fully human anti-Tumor Necrosis Factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arhritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis&Rheumatism 2003;48:35-45.*

Mease P J, Gladman D D, Ritchlin C T et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderatel to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis&Rheumatism 2005;52:3279-3289.*

Keystone E D, Kavanaugh A F, Sharp J T et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anfti-Tumor Necrosis Factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arhritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis&Rheumatism 2004;50:1400-1411.*

Breedveld F C, Weisman M H, Kavanaugh A F et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis&Rheumatism 2006;54:26-37.*

Mease P J. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther 2005;5:1491-1504.*

Furst D E, Schiff M H, Fleischmann R M et al. Adalimumab, a fully human anti-Tumor Necrosis Factor-α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis).

J Rheumatol 2003;30:2563-2571.

Kavanaugh A. Is there a pharmacoeconomic argument supporting the use of tumor necrosis factor inhibitors in early rheumatoid arthritis? *Nature Clinical Practice Rheumatology 2006;2:346-347.*

Buch MH, Emery P. Nonresponse to tumor necrosis factor antagonists - is there any point in re-treatment? *Nature Clinical Practice Rheumatology 2006;2:288-299.*

Haraoui B. Differentiating the efficacy of the Tumor Necrosis Factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum 2005;34(suppl 1):7-11.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Ehlers S. Why does Tumor Necrosis Factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol 2005;32 Suppl 74:35-39.*

Keystone E. Safety of biologic therapies - an update. *J Rheumatol 2005;32 Suppl 74:8-12.*

Moreland L W, Weinblatt M E, Keystone E C et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol First Release 2006 Mar 15.*

Genovese M C, Bathon J M, Fleischmann R M et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol 2005;32:1232-42.*

Anderson P J. Tumor Necrosis Factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum 2005;34(suppl 1):19-22.*

Scallon B, Cai A, Solowski N et al. Binding and functional comparisons of two types of Tumor Necrosis Factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther 2002;30:418-426.*

Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of Tumor Necrosis Factor antagonists. *J Rheumatol 2005;Suppl 74:13-18.*

Ehlers S. Tumor Necrosis Factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clinical Infectious Diseases 2005;41:199-203.*

Askling J, Fored C M, Baecklund E et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis 2005;64:1414-1420.*

Flendrie M, Creemers M C, van Riel P L. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. *Rheumatology 2006; Epub ahead of print.*

Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis 2005;64:568-1575.*

Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A et al.. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol 2005;32:2183-5.*

Weinblatt M E. Will our current success in treating rheumatoid arthritis hinder new drug development? That is the question!! *Ann Rheum Dis 2005;64:1529-1531.*

Kaufmann S H E. New issues in tuberculosis. *Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl II):50-56.*

Cohen S B N, Moreland L W, Cush J J et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis 2004;63:1062-1068.*

Tan A L, Marzo-Ortega H, O'Connor P et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis 2004;63:1041-1045.*

Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept of infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis 2004;63:4-10.*

van Vollenhoven R F, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. *Ann Rheum Dis 2004;63:426-430.*

Mease P. TNF α therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis 2004;63:755-758.*

Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Current Op. in Rheumatology 2006;18:*

277-281.

Zink A, Listing J, Kary S, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis 2005;64:1274-1279.*

Imperato A K, Smiles S, Abramson S B. Long-term risks associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases. *Current Op. in Rheumatology 2004;16:199-205.*

Rosandich P A, Kelley J T, Conn D L. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Current Op. in Rheumatology 2004;16:192-198.*

Genovese M C. Biologic theapies in clinal development for the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal fo Clinical Rheumatology 2005;11:545-554.*

Kremer J M. Selective Costimulation Modulators. *Journal of clinical Rheumatology 2005;11:*

555-562.

Singh R, Robinson D B, El-Gabalawy H S. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Current Op. in Rheumatology 2005;17:274-279.*

Anandarajah A, Ritchlin C T. Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr Op. in Rheumatol 2005;17:247-256.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Eisenberg R. Update on rituximab. *Ann Rheum Dis 2005;64:55-57.*

Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis 2005;64:42-43.*

Winthrop K L. Update on tuberculosis and other opportunistic infections associated with drugs blocking tumour necrosis factor α. *Ann Rheum Dis 2005;64:29-30.*

Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis 2005;64:24-28.*

Popa C, Netea M G, Radstake T, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2005;64:303-305.*

Feltelius N, Fored C M, Blomqvist P et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis 2005;64:246-252.*

Braun J, Brandt J, Listing J et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2005;64:*

229-234.

Kavanaugh A, Antoni C, Krueger G G et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:471-477.*

van der Heijde D, Klareskog L, Singh A et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. A*nn Rheum Dis 2005;65:328-334.*

Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2006;65:316-320.*

Boonen A, van der Heijde D, Severens JL et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2006;65:201-208.*

Nikas S N, Voulgari P V, Alamanos Y et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis 2006;65:257-260.*

Mease P J, Antoni C E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):78-82.*

Bansback N J, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis 2005;64:*

995-1002.

Askling J, Fored C M, Baecklund E et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymhoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis 2005;64:1414-1420.*

*Symmons D P M. A*nti-tumour necrosis factor α therapy: can we afford it? *Ann Rheum Dis 2005;64:969-970.*

Antoni C, Krueger G G, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis 2005;64:1150-1157.*

Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis 2005;64:1174-1179.*

Didiropoulos P, Boumpas D T. Differential drug resistance to antitumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:701-705.*

van der Heije D, Klareskog L, Boers M et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis 2005;64:1582-1587.*

Gottenberg J-E, Guillevin L, Lambotte O et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis 2005;64:913-920.*

Askling J, Fored C M, Geborek P et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann rheum Dis 2006;65:707-712.*

Finckh A, Simard J F, Gabay C, Guerne P-A. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:746-752.*

Weinblatt M E, Keystone E C, Furst D E et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis 2006;65:753-759.*

den Broeder A A, de Jong E, Franssen M J A M et al. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis 2006;65:760-762.*

Franklin J P, Symmons D P M, Silman A J. Risk of lymphoma in patients with RA treated with anti-TNFα agents. *Ann Rheum Dis 2005;64:657-658.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Geborek P, Bladström A, Turesson C et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis 2005;64:699-703.*

Hochberg M C, Tracy J K, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl II):13-16.*

Breedveld F C, Emery P, Keystone E et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum dis 2004;63:149-155.*

Smolen J S, Han C, Bala M et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methrotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. *Arthritis&Rheumatism 2005;52:1020-1030.*

St.Clair E W, van der Heijde D, Smolen J S et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism 2004;50:3432-3443.*

Taylor P C, Steuer A, Grube J et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism 2006;54:47-53.*

Smolen J S, van der Heijde D, St.Clair W et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or withour concomitant infliximab. *Arthritis&Rheumatism 2006;54:702-710.*

Quinn M A, Conaghan P G, O'Connor P J A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with susteined benefit after infliximab withdrawal.

Arthritis&Rheumatism 2005;52:27-35.

Goekoop-Ruiterman Y P M, de Vries-Bouwstra J K, Allaart C F et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study). *Arthritis&Rheumatism 2005;52:3381-3390.*

Hansen K E, Hildebrand J P, Genovese M C et al. The efficacy of swithing from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J *Rheumatol 2004;31:1098-102.*

Smolen J S, Aletaha D, Machold K P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2005;19:163-177.*

*Antoni C E, Kavanaugh A, Kirkham B et al. S*ustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis.*Arthritis&Rheumatism 2005;52:1227-1236.*

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT).

Arthritis&Rheumatism 2005;52:582-591.

Braun J, Baraliakos X, Brandt J et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-α atibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology 2005;44:670-676.*

Tynjälä, P, Lahdenne P, Vähäsalo P et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:1044-1049.*

Kavanaugh A, Antoni C E, Gladman D et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis 2006;65:1038-1043.*

Fleischmann R M, Tesser J, Schiff M H et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:1006-1012.*

Calabrese L H, Zein N N, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive stategies. *Ann Rheum Dis 2006;65:983-989.*

Schiff M H, Burmester G R, Kent J D et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2006;65:889-894.*

van der Heijde D, Da Silva J C, Dougados M et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2006;65:1572-1577.*

Pham T, Landewé R, van der Linden S et al. An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis 2006;65:1620-1625.*

Combe B, Codreanu C, Fiocco U et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis 2006;65:1357-1362.*

Heiberg M S, Rødevand E, Mikkelsen K et al. Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis 2006;65:1379-1383.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Bombardieri S, Ruiz A A, Fardellone P et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therpy in clinical practive. *Rheumatology 2007;46:1191 1199.*

Smolen J S, Keystone E C, Emery P et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann rheum Dis 2007;66:143-150.*

Gladman D D, Mease P J, Cifaldi M A et al. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis 2007;66:163-168.*

Kavanaugh A, Krueger G G, Beutler A et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann rheum Dis 2007;66:498-505.*

Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B et al. Dose escalation of the anti-TNF-α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology 2007;46:529-532.*

Todd D J, Costenbader K H, Weinblatt M E. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pact 2007;61:494-500.*

Kremer J M, Genant H K, Moreland L W et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med 2006;144:865-876.*

Bruce S P, Boyce E G. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother 2007;41:1153-1162.*

Kremer J M, Dougados M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept. *Arthritis Rheum 2005;52:2263-2271.*

Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum 2006;34:2807-2816.*

Genovese M C, Becker J-C, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to Tumor Necrosis Factor inhibition. *N Engl J Med 2005;353:1114-1123.*

Westhovens R, Cole J C, Li T et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti TNF therpy in a doubli-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology 2006;doi:10.1093.*

Kremer J M, Westhovens R, Leon M et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med 2003;349:1907-1915.*

van Vollenhoven R F, Klareskog L. The treatment of rheumatoid arthritis: getting better all the time? *Arthritis&Rheumatism 2005;52:991-994.*

Keystone E, Fleischmann R, Emery P et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism 2007;56:3896-3908.*

National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Issue date: October 2007;www.nice.org.uk*

Finckh A, Ciurea A, Brulhart L et at. B cell depletion may be more effective than swithing to an alternative anti-Tumor Necrosis Factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-Tumor Necrosis Factor agents. *Arthritis&Rheumatism 2007;56:1417-1423.*

Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al. Study of active controlled monotherpy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis 2007;66:1162-1167.*

Hjardem E, Østergaard M, Pødenphant J et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis 2007;66:1184-1189.*

Rahman M U, Strusberg I, Geusens P et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2007;66:1233-1238.*

Heiberg M S, Kaufmann C, Rødevand E et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis 2007;66:1038-1042.*

Cruyssen B V, Ribbens C, Boonen A et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therpy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis 2007;66:1072-1077.*

Gabriel S E, Tugwell P, Drummond M. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. *Ann Rheum Dis 2002;61:370-373.*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

van Vollenhoven R F. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis 2007;66:849-851.*

Carmona L, Descalzo M Á, Perez-Pampin E et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis 2007;66:880-885.*

Furst D E, Gaylis N, Bray V et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis 2007;66:893-899.*

Russell A S, Wallenstein G V, Li T et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis 2007;66:189-194.*

Weinblatt M, Schiff M, Goldman A et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis 2007;66:228-234.*

Iannone F, Trotta F, Monteccuco C et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects.*Ann Rheum Dis 2007;66:249-252.*

van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vide versa: data from the STURE rigstry showing that switching tumour necrosis factor α blockers can make sense. *Ann Rheum Dis 2003;62:1195-1198.*

Flendrie M, Creemers M C W, Welsing P M J et al. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2003;62:30-33.*

Hyrich K L, Lunt M, Watson K D et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis.*Arthritis&Rheumatism 2007;56:13-20.*

Duclos M, Gossec L, Ruyssen-Witrand A et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatology 2006;33:2433-2439.*

Desai S B, Furst D E. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice&Research 2006;20:757-790.*

Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost.effectiveness. *Helath Technology assessment 2006;10:No.42.*

Kievit W, Fransen J, Oerlemans A J M et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis 2007;66:1473-1478.*

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VII. Melléklet

A) Az ízületi gyulladások biológiai terápiájának gyakorlati kivitelezése

Eljárásrend a biológiai kezelést végző kijelölt intézmények számára

Az arthritisek gyakorisága természetesen nem jelentheti a kezelésre szoruló betegek számát. Az Egyesült Államokban, ahol a kezelés anyagi korlátjai lényegesen alacsonyabbak, egy más clra válogatott 7346 fős adatbázis alapján /National Data Bank for Rheumatic diseases Arthritis Research Center Foundation, NDB/ a RA-s betegek 36 százaléka részesült valamelyik anti-TNF kezelésben (55% kapott metotrexátot, 33% szteroidot). A Brit Reumatológiai Társaság modellezte, hogy saját irányelvei alapján várhatóan hány beteg lesz alkalmas biológiai terápiára: ez a becslés százezer lakosra 40-50 RA-s betegnek, azaz a RA-s betegek mintegy 5 százalékának adódott.

Hazánkban ma elsősorban a kezelés biztonsági szempontjai indokolják a betegkiválasztás és a kezelést végző és irányító kijelölt intézmények szakmai feltételeinek szigorú betartását. Ezért a biológiai terápia gyakorlati kivitelezésének feltételeit és betegdokumentáció kötelező elemeit, a kérdésben állásfoglaló három Nagy-Britanniai szervezet, a Brit Reumatológiai Egyesült (BSR), a Királyi Ápolási Kollégium (RCN) és a Nemzeti Klinikai Minőségügyi Intézet (NICE) előírásainak a hazai viszonyokra való adaptálásával határozzuk meg.

1. Felnőtt betegek
1.1. A betegek felmérése és kezelése

1.1.1. A betegek kiválasztása

Annak érdekében, hogy a biológiai kezelésekhez a megfelelő betegeket válasszuk ki, minden beteg esetében értékelni kell a kezelés várható előnyeit és kockázatait. Az értékelés alapja a következő:

- teljesíti-e a beteg a RFSZK módszertani levelének követelményeit?
- biztosítható-e a szükséges adatgyűjtés az előírt regiszter számára?
- megfelelő-e a beteg fizikai és mentális egészsége? - ezt az értékelést, a kezelést javasló kezelőorvos kollégák segítségével kell végezni. (*ld. 1. űrlap*)
- a szülőkorban levő fiatal nőknek meg kell erősíteniük, hogy hatékony fogamzásgátlást használnak.
- tájékozódni kell a beteg ismert allergiájáról.
- metotrexát párhuzamos felírása azokban az esetekben, ahol az alkalmazási előirat ezt jelzi. Az orvos más, betegségmódosító gyógyszert (DMARD) is előírhat.
- a kiválasztott betegek gyógyszere a megfelelő dózisban, a kijelölt intézményben elérhető, a tervezett kezelés anyagi fedezetének biztosítása megtörtént.
- biztosítható-e a beteg aktív részvétele a kezelésre vonatkozó döntések meghozatalának minden vetületében? Bizonyosodjanak meg arról, hogy a betegek teljes tájékoztatást kaptak kezelés esetleges kockázatairól és előnyeiről, valamint írásos tájékoztatást a gyógyszerekről (l. *2. és 3. űrlapot*) (terhes vagy szoptató anyák, illetve aktív szexuális életet élő fiatal nők, akik nem használnak megfelelő fogamzásgátlást, aktív infekció, tuberkulózis, fertőzött ízületi protézis, aktív rosszindulatú betegség, súlyos immunhiányos állapot).
- a beteg tisztában van azokkal a kritériumokkal, melyek alapján a kezelés eredményét értékelik, valamint azokkal az esetleges okokkal, melyek a kezelés leállítását eredményezhetik (rosszindulatú betegség, allergia, súlyos toxicitás, terhesség, súlyos fertőzés, hatástalanság).
- a szubkután ön-injekciózás esetében fel kell mérni, hogy a beteg képes-e önmaga injekciózására. Ez képzési tervet is magában kell foglaljon. (*ld. 4. űrlapot*)
- milyen a társadalmi támogatás és más befolyásoló környezeti tényezők szintje, amelyek befolyásolhatják a beteg együttműködését a kezelés lefolytatásában?

Amennyiben a kijelölt intézmény orvosa szerint a beteg nem felel meg a RFSZK kezelési kritériumainak, de a kezelőorvos megítélése szerint ilyen kezelése indokolt, az ezt alátámasztó bizonyítékokat csatolni kell.

Amennyiben a kijelölt intézmény a beteget nem találja alkalmasnak a kezelés lefolytatására, illetve azt nem lehet elkezdeni a gyógyszer finanszírozásának hiánya miatt, támogatást és tájékoztatást kell adni számukra.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.2. A betegek felmérése a kezelés előtt és közben

A kezelés megkezdése előtt, amennyiben erre mód van, a betegeknek lehetőséget kell biztosítani arra, hogy kiválasszák a gyógyszer típusának és alkalmazásának általuk kedvelt módját. Részletesen tájékoztatni kell őket biológiai terápiáról, és alá kell íratni velük a megfelelő beleegyezési nyilatkozatokat. A beteg nyilatkozatát, melyben elismeri, hogy a kezeléshez szükséges tájékoztatást megkapta, jogszabályokban rögzített módon és ideig meg kell őrizni dokumentációjában.
Ki kell tölteni a RFSZK által előírt dokumentációt a betegről, és fel kell venni a kapcsolatot a kezelőorvossal, hogy segítsen ennek kitöltésében.

Mielőtt megkezdődne a beteg kezelése, majd kezelési szakaszban is, képzett szakszemélyzetnek kell a következőket vizsgálni, illetve figyelemmel kísérnie.

A betegség aktivitása

Rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica

- A DAS28 index összetevőit kétszer kell megmérni a kezelés megkezdése előtt (egy hónapos időközzel).
- A RFSZK ajánlása szerint három hónappal a kezelés megkezdése után ismételt betegség aktivitási értékelést kell végezni. Az infliximab-bal kezelt betegek esetében a 14. hét után értékeljük a DAS 28-t.
- A kezelésekben továbbra is részt vevő betegeknél három havonta esedékes a DAS28 rögzítése. (l. táblázat)

Az EULAR javulási kritérium rendszer

	A DAS28 változásának nagysága		
	>1.2	**0.6 - 1.2**	**≤ 0.6**
DAS28 ≤ 3,2	**jó reagálás**	*mérsékelt reagálás*	nincs reagálás
3,2 < DAS28 ≤ 5,1	*mérsékelt reagálás*	*mérsékelt reagálás*	nincs reagálás
DAS28 > 5,1	*mérsékelt reagálás*	nincs reagálás	nincs reagálás

1. A kezelés megkezdése előtt:
Spondylitis ankylopoetica

- A BASDAI index összetevőit kétszer kell megmérni a kezelés előtt, legalább egyhónapos időközzel.
- A biológiai terápia indításakor az ASAS remissziós kritériumok leméréséhez rögzíteni szükséges:
  - A BASDAI index összetevőin kívül,
  - BASFI index összetevőit,
  - 0-100 mm-es vizuális analóg skálán a beteg véleményét állapotáról,
  - valamint a beteg által jelzett gerincfájdalom (megelőző 2 nap) mértékét.

2. A kezelés 14. hetében (az ún. indukciós fázis után):

- A kezelés 14. hetében meg kell határozni a BASDAI index összetevőit. Amennyiben a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal vagy 20 mm-rel nem javult az index átlaga, a biológiai terápia nem folytatható.
- A kezelés 14. hetében meg kell határozni, hogy a beteg elérte-e az ASAS 50%-os javulás mértékét, illetve az ASAS remisszió (az ASAS 50% meghatározásánál használt négy paraméter mindegyike 20 alatt van) kritérium esetleges elérését.

Táblázat: az ASAS 50%-os javulás

- Legalább 50%-os relatív javulás vagy 20 mm abszolút értékű javulás a 0-100 mm-es vizuális analóg skálán az alábbi négy vizsgált paraméter közül legalább háromban:
- A beteg véleménye állapotáról.
- A beteg által jelzett gerincfájdalom (az elmúlt két napra vonatkoztatva).
- Funkcionális állapot (A BASFI index átlaga).
- Gyulladás (A BASDAI index 5. és 6. kérdésére adott válasz átlaga).

Megjegyzés: amennyiben csak három paraméter javult, a negyedik paraméter nem rosszabbodhat 19%-nál nagyobb relatív vagy 19 mm abszolút értékben.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. A kezelés folytatása során (az ún. fenntartó kezelés alatt):

- A kezelés további folytatása során kéthavonta rögzíteni kell a BASDAI indexet, amennyiben a paraméterek két egymást követő alkalommal sem érik el a 14. héten már elért 50%-os javulást (ami a folytatás feltétele), akkor a kezelést hatástalanság miatt abba kell hagyni.
- Ugyancsak kéthavonta meg kell határozni az ASAS 50%-os javulás illetve a remissziós kritériumok teljesítését.

Laboratóriumi vizsgálatok

Ezek célja az egyéb, a biológiai terápiákkal párhuzamosan felírt betegség-módosító gyógyszerek hatásvizsgálata. Mielőtt megkezdjük a terápiát, vizsgálni kell:
- teljes vérképet
- vizeletet
- elektrolitokat
- májfunkciós értékeket
- antinukleáris antitesteket (ANA)
- anti-DNS-t.

Fertőzés

A kiválasztás során meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg felelőssége teljes tudatában beszámol minden olyan klinikai jelről vagy tünetről, melyek fertőzés jelei lehetnek.

Tisztázni kell a beteg esetleges májgyulladását és HBsAg státuszát. HBsAg pozitív beteg biológiai kezelése csak lamivudine profilaxis mellett kezdhető és folytatható.

Abatacept alkalmazása előtt mindenkinél és a kezelés alatt a 65 évesnél idősebb illetve az igazoltan krónikus obstruktív légúti betegeknél 6 havonta tüdőgyógyászati konzílium szükséges.

Tuberkulózis

Különleges figyelmet kell fordítani a tuberkulózis (tbc) kockázatára. A kezelés megkezdése előtt minden beteget tbc szűrésnek kell alávetnünk, mely az alábbiakból áll - *ld. 5. űrlapot a tuberkulózis szűréséről:*
- tüdőgyógyászati kórtörténet rögzítése
- bizonyosodjunk meg a BCG oltás hegének meglétéről
- bizonyosodjunk meg arról, hogy a betegnek nincsen tbc fertőzött kapcsolata és hogy nincs és nem volt a család-tagok között tbc-s megbetegedés, tbc egyéb kockázati tényezői fennállnak-e
- Mantoux próba
- tüdőgyógyászati konzílium

A tbc tekintetében veszélyeztetettek a következők:
- aktív tbc-s beteg közeli kontaktjai
- magas tbc prevalenciájú helyekről származó külföldiek
- zárt közösségben élők és dolgozók
- egészségügyi dolgozók
- egészségügyileg elhanyagolt populációk és gondozóik
- drog-fogyasztók
- tbc-re hajlamosító tényezők hordozói (diabetes, alkohol, immunszupprimált állapot vagy betegség)
- elégtelenül kezelt, nem együttműködő tbc-sek

A Mantoux próba kivitelezése:
- 1 ml PPD (5 TE) intradermális adása
- egyszer használatos tuberkulin fecskendővel és tűvel a beadás helyének megjelölésével
- 2 óra múlva (48-96 óra között) az induratum átmérőjének leolvasása (mm átlagos átmérő, „golyóstoll-célkereszt” módszer: golyóstollal 4 irányból közelíteni az induratumot, annak határáig)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A Mantoux próba értékelésének irányelvei

A turberkulin bőrteszt eredményeinek osztályozása az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (American Thoracic Society) 2000. áprilisi legújabb állásfoglalása szerint a következő:

A ≥ 5 mm-es indurációt pozitívnak tartandó a következő betegcsoportok esetében:

- HIV pozitív egyének.
- Tuberkulózis betegek friss és közeli kontaktjai.
- Korábban lezajlott és gyógyult tuberkulózis radiomorfológiai képének megfelelő heges elváltozásokat muttó mellkas röntgennel rendelkezők.
- Szervtranszplantált vagy egyéb immunszuprimált betegek (ide sorolandó minden ≥ 1 hónapon át ≥ 15 mg/nap prednisolon kezelt beteg is).

A ≥10 mm-es indurációt pozitívnak tartandó a következő betegcsoportok esetében:

- Magas tuberkulózis prevalenciájú országból nemrégiben (<5 éve) érkezettek.
- Kábítószer fogyasztók.
- Veszélyeztetett intézmények dolgozói és bentlakói (tuberkulózisban szenvedő betegek ellátásban résztvevő egészségügyi dolgozók, börtönök, szociális otthonok, elmegyógyintézetek, hajléktalan szállók stb.).
- Mycobacterológiai laboratóriumban dolgozók.
- Tuberkulózisra fokozottan hajlamosító megbetegedésekben szenvedők
- <4 éves gyerekek, valamint magas rizikó csoportba tartozó felnőttek közeli kontaktjainak tatható gyermekek, serdülők (Magyarországon a bőrteszt eredményét e csoport esetében a BCG vakcináció befolyásolhatja).

A hajlamosító tényezőkkel nem rendelkezők esetében a ≥15 mm-es indurációt tekinthető pozitívnak.

Rituximab kezelés előtt nem kötelező külön tuberkulózis szűrés illetve a követés alatti pulmonológiai és radiológiai kontroll, tekintve, hogy már előzőleg a TNF-gátlás miatt ellenőrzött betegek kapják a rituximabot. Ha viszont 6 hónapnál hosszabb idő telt el az utolsó tüdőgyógyászati ellenőrzés óta, ajánlott a teljes tbc előszűrés.

Abatacept kezelés előtt akkor kötelező külön tuberkulózis szűrés, ha az előzőleg a TNF-gátlás miatt ellenőrzött beteg utolsó pulmonológiai kontrollja óta több, mint 6 hónap telt el.

Élő vakcinák

Élő vakcinák nem adhatók biológiai terápiával kezelt betegek számára. Hazánkban az immundeprimált betegeknek ajánlott influenza és pneumococcus védőoltások nem tartalmaznak élő kórokozót. A biológiai terápia megkezdése előtt és alatt a preventív influenza és pneumococcus védőoltás kifejezetten ajánlott. Egyéb vakcinákról az OKI nyújt tájékoztatást (*ld. 1.2.17.*)

Szívműködés

A beteg klinikai kivizsgálása a szívműködés értékelését is magában kell foglalja (nehézlégzés, ödéma tüneteinek ellenőrzése, stb.). Amennyiben a beteg a szívelégtelenség tüneteit mutatja, kardiológiai konzílium szükséges.

Demyelinizációs betegség

Ellenőrizni kell, hogy nincs-e demyelinizációs betegség a kórtörténetben Amennyiben mégis van, beszéljük meg a helyzetet a kezelőorvossal.

Testsúly

Azokat a betegeket, akik intravénás kezeléseket kapnak, meg kell mérni és a gyógyszerelésüket a testsúlyuknak megfelelő mennyiségben kell megállapítani (*ld. gyógyszeradagolás, 1.1.5.*)

A biológiai kezelések szubkután alkalmazása esetén

A kijelölt intézményben vagy más ellátásban a szubkután adandó gyógyszert erre kiképzett szakdolgozónak kell beadnia.

A magát injekciózó betegnek erre kiképzést kell biztosítani, tisztában kell lennie saját felelősségével, és alá kell írnia a szükséges beleegyező nyilatkozatokat (*ld. 4. űrlap).*

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Műtétek

Ezidáig kevés tapasztalat van a biológiai terápia közvetlen pre- vagy posztoperatív alkalmazásáról, ezért műtött betegek lehetőleg ne kapjanak bilógiai terápiát közvetlenül a műtéti beavatkozás előtt vagy után.

1.1.3. Intravénás vagy szubkután biológiai terápiák alkalmazása

Azok a szakemberek, akik biológiai terápiák intravénás vagy szubkután módon történő alkalmazásában vesznek részt, a következő feltételeknek kell, hogy megfeleljenek:

- speciális képzést kaptak a biológiai terápiák levezetéséről és azok mellékhatásairól
- kompetensek a betegek felkészítésére és képzésére a szubkután injekciók önmaguk számára történő beadása illetve a szükséges eszközök használata terén (*ld. 4. űrlap)*
- gyakorlottak az infúziók kezelése terén és oktatásban részesültek az infliximab használatára vonatkozóan
- írásos tájékoztatást kaptak van az anaphylaxis kezelésére és az infúziós reakciókra vonatkozóan az ellátási irányelvek szerint és számíthatnak a helyi betegellátás támogatására.

Amennyiben intravénás vagy szubkután terápia alkalmazására kerül sor:

- ez a kijelölt, reumatológiában képzett szakszemélyzet a helyszínen kell legyen és személyesen végezze a kezelést
- az infúzió/injekció előkészítését alkalmazási előíratnak megfelelően, a meghatározott időkereten belül el kell végezni.

A betegeket az infúzió/injekció bekötése előtt újra teljes mértékben meg kell vizsgálni. A fent részletezett kivizsgáláshoz hasonlóan *(a betegek felmérése a kezelés előtt és közben),* különösen ki kell térni a következőkre:

- meg kell tudni, hogy potenciálisan fertőző betegekkel kapcsolatban van-e (pl. bárányhimlő, tbc). A betegnek meg kell erősítenie azt, hogy nincs tudomása interkurrens infekcióról, és hogy nincsen légzési nehézsége vagy bármilyen légzési zavara
- a szülőképes korú nőknek meg kell erősíteniük havi vérzésük utolsó napját és azt, hogy hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmaznak. A terápia kockázati tényezőit ismételten meg kell állapítsuk ha kiderül, hogy a beteg terhes.
- az infliximabbal kezelendő betegek számára, amennyiben a kezelést megelőzően infúziós reakciót mutattak, megfelelő prophylaxist kell felírni, a helyi egészségügyi rendeleteknek megfelelően vagy orvosi tanács alapján (*ld. 2. űrlap)*
- a beteg ismert allergiáit részletesen fel kell térképezni és át kell nézni ezeket a gyógyszert felíró orvossal. Fontos, hogy minden allergiás reakciót komolyan vegyünk.

1.1.4. A biológiai terápiában részesülők nyomon követése

Hematológiai, kémiai és vizeletvizsgálat havonta kell történjenek. Ezeknek a vizsgálatoknak a biológiai szerrel párhuzamosan rendelt, betegség-módosító gyógyszerek nyomon követéséhez támasztott követelmnyeknek is meg kell felelniük. Nem követelmény, hogy a vérvizsgálat közvetlenül a kezelés megkezdése előtt történjék, bár ideális esetben a havonként esedékes vérvizsgálatokat úgy kell tervezzük, hogy azok a kezeléshez közel essenek.

- amennyiben a beteg kezelése utáni megfigyeléseink alapján helye lehet bármilyen abnormalitásnak, fertőzésnek vagy más reakciónak, illetve ha bármilyen kételyünk támad afelől, hogy folytassuk-e a kezelést, egyeztessünk a kezelőorvossal. Tekintettel arra, hogy minden kezelés protein származék, tisztában kell lenni azokkal a potenciális reakciókkal, melyeket a kezelés kiválthat.
- különösen figyelni kell a kiütésekre vagy a lupus szerű szindróma bármilyen tünetére. Ebben az esetben küldjünk vért anti-DNS vizsgálatra. Ha az eredmény pozitív, egyeztetni kell a kezelőorvossal.
- a beteggel tudatni kell a következő kezelés időpontját, valamint a következő esedékes vér- és vizeletvizsgálat idejét.
- tájékoztatni kell a beteget arról, hogy kapcsolatba kell lépnie a kijelölt intézménnyel, a kezelő- és/vagy háziorvosával és a helyi reumatológus szakorvossal, amennyiben egészségi problémája van, illetve fertőzés bármely jelét észleli magán. A betegnek rendelkeznie kell a megfelelő telefonszámokkal.
- tájékoztatni kell a beteget a kezelés értékelésének időpontjairól, mlyek a biológiai terápiás kezelés harmadik befejezett hónapja, illetve a l4. heti infúzió után esedékesek.
- a beteg háziorvosát levélben kell tájékoztatni a kezelés részleteiről.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1.5. Gyógyszeradagolás

Ez az adagolás kifejezetten a felnőtt betegek kezelésére vonatkozik, a gyermek ellátás részleteiről ld 2. pont: *Gyermekek és fiatalkorúak.*

A RA általánosan ajánlott gyógyszerelése a következő:

Infliximab
3 mg/testsúlykilogrammonként, 0, 2, 6 majd 8 hetenkénti adagolásokkal. A kezelés hatását a 14. hét után lehet értékelni.
További infúziók 8 hetenként esedékesek, amennyiben a beteg folytatja a kezelést. Az infliximabot metotrexáttal együtt kell adni.

Rheumatoid arthritisben nem kielégítő hatás esetén lehetőség van az adag emelésére illetve az infúziók közötti időtartam rövidítésére. Amennyiben a beteg reakciója nem kielégítő (a javulás kevesebb, mint 0,6 DAS 28 pont), megfontolható a lépésenkénti, kb. 1,5mg/ttkg-onkénti dózisemelés, maximum 7,5mg/ttkg-ig, 8 hetente. Megfontolható a 3mg/ttkg adag 4 hetente való adása is. Amennyiben a javulás megfelel a leírt értékeknek, a beteget a kiválasztott adaggal illetve gyakorisággal kell tovább kezelni.

Az infliximab jelenleg hazánkban reumatológiai indikációkat illetően RA, AP és SPA kezelésére van regisztrálva.

Az infliximab intravénás infúziójának adagolási és beadási részleteit ld.. 1.1.6.pont

Etanercept
25 mg szubkután, hetenként kétszer. A kezelés hatását három hónap elteltével értékeljük.
Az etanercept a felnőtt és juvenilis RA-ban, AP-ben és SPA-ban szenvedő betegek hazánkban regisztrált gyógyszere, 25 mg hetenként kétszer, szubkután injekció formájában.

Adalimumab
Az adalimumab hazánkban RA-ban és AP-ben regisztrálásra került. Az előírt felnőtt adag 40 mg szubkután injekció formájában, minden második héten. Nem kielégítő hatás esetén hetente 40 mg adható.

Anakinra
100 mg naponta szubkután injekció formájában. A kezelés hatékonyságát három hónap elteltével értékeljük. Hazánkban nincs regisztrálva.

Rituximab
Egy rituximab kezelési ciklus két, 1000 mg-os infúzió adásából áll. A két infúzió között két hétnek kell eltelnie. Az infúziós reakció kivédésére az infúziók előtt 30 perccel intravénásan 100 mg metilprednisolont, peroralisan paracetamolt és antihisztamint kell adni.

Abatacept
Az abatacept a kezdő infúziót követően a 2. és a 4. héten, ezután 4 hetente egy infúzió gyakorisággal adandó. Nem alkalmazható TNF-gátló szerekkel vagy anakinrával kombinálva.

A SPA ajánlott gyógyszerelése a következő:

Infliximab
5 mg/testsúly kilogram 0,2, 6. héten, majd 8 hetente. A kezelés hatásosságát a 14. heti infúzió előtt kell meghatározni. Az infliximabot nem szükséges methotrexattal együtt adni.

Etanercept
25 mg szubkután, heti kétszer. A kezelés hatásosságát a 14. héten kell meghatározni.

Adalimumab
Mint rheumatoid arthritisben.

Anakinra
A szer SPA-ban nincs törzskönyvezve. Nyílt, 24 hetes vizsgálatban napi 100 mg-ot szubkután adtak 20 betegnek, akik közül 13-ban fejezték abe vizsgálatot. A kezelés végén ASAS 20%-os javulást 5 betegnél értek el.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

AP-ban az infliximab 5 mg/tskg adagban alkalmazandó. Az etanercept és adalimumab adagjai megegyeznek az RA-ban adottakkal.

Az arthritis psoriatica ajánlott gyógyszerelése:

Infliximab

- Mint SPA-ban

Etanercept

- Mint rheumatoid arthritisben

Adalimumab

- Mint rheumatoid arthritisben

1.1.6. Az egyes készítményeket infúzióban kapó betegek gyógyszeradagolása és ellátása

- Az infliximab badása olyan körülmények között kell, hogy történjék, hogy biztosítottak legyenek a sürgősségi antianafilaxiás ellátáshoz szükséges eszközök, úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus
- a betegnek a kezeést követően két, majd később 1órát még az osztályon kell maradnia, megfigyelés céljából
- az infúziónak minimum két óra alatt kell lefolynia, 1,2 mm-nél kiebb pórusméretű kis molekulájú fehérjéket kötő steril szűrőn keresztül. Végső mennyisége 250 ml (gyógyszer + steril víz + fiziológiás só).
- az egyenletes cseppszámot biztosítani kell, ehhez infúziós-pumpa használata javasolt
- az infúzió lefolyása alatt 30 percenként gondosan meg kell vizsgálni a beteget. Testhőmérséklet, pulzus és vérnyomásmérés szükséges.
- Mellékhatások:
  Ha a beteg enyhe mellékhatásokról panaszkodik, az infúziót lassítani kell (*ld. 3. űrlap)*
  Ha a beteg közepes - erős reakciót mutat, azonnal le kell állítani az infúziót, és erről tájékoztatni kell a kezelést végző orvost. A beteg állapota a tüneti kezelést és/vagy a kezelés megszüntetését igényelheti. Sürgősségi ellátás válhat szükségessé, ami anti-anafilaxiás kezelés alkalmazását is magában foglalhatja, melyet a szakszemélyzet a helyi egészségügyi rendelkezések alapján végezzen.
- ha az infúzió rendben lefolyt, el kell távolítani az adagoló berendezést és a következő 2 órában 30 perces gyakorisággal folytatni kell a beteg megfigyelését, egészen addig, amíg a beteg megkapja a negyedik infúziót, ezután az infúziót követő megfigyelés óránként egyszer is elegendő.
- amennyiben minden megfigyelés jó eredménnyel zárul, a beteget haza lehet engedni, vagy vissza lehet küldeni a kórterembe. Ha a beteg jól érzi magát és a megfigyelés megnyugtató a kezelés első három hónapja alatt, a beteget az infúzió után egy órával el lehet engedni.
- Minden beteget el kell látni emlékeztető kártyával, mely a gyógyszeadagolást dokumentálja. A kijelölt intézmény orvosával való kapcsolattartást biztosítani kell számukra, illetve ha ez nem lehetséges, tájékoztatni kell őket, hogyan jutnak sürgősségi ellátáshoz. A betegnek meg kell adni a sürgősség esetén hívható telefonszámokat, mint pl. az ügyeletes háziorvosi szolgálat száma vagy a helyi sürgősségi osztály elérhetőségei.
- A betegség nyomon követése tekintetében *ld. 1.1.4. pont: a biológiai kezelések nyomonkövetése.*

Figyelem: az infliximab teljes kiürülése a szervezetből közel hat hónapig tart, így az allergia vagy fertőzés jeleit ebben az időszakban is folyamatosan ellenőrizni kell, még akkor is, ha a kezelést leállították.

Rituximab kezelés esetén az első infúzió ajánlott kezdő sebessége 50 mg/óra, mely 30 percenként megkétszerezhető, maximum 400 mg/ó sebességig. Tehát az első infúziónak legalább 4 óra 15 perc alatt kell lefolynia. A második infúzió kezdő sebessége 100 mg/óra lehet, amely 30 percenként 100 mg/óra sebességgel, szintén legfeljebb 400 mg/óra sebességig emelhető. Így a második infúziónak legalább 3 óra 15 perc alatt kell lefolynia.

A rituximab 100 mg-os illetve 500 mg-os kiszerelésben kerül forgalomba (10 és 50 ml 10 mg/ml).
Ez fiziológiás sóban (0,9% NaCl) vagy 5%-os dextróz-oldatban higítandó 1-4 mg/ml végkoncentrációig (pl: 50 ml 10 mg/ml-es üveg 500 ml-re higítva - azaz + 450 ml oldószerhez adva - 1 mg/ml oldatot kapunk, amely 20 csepp).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az infúzió első 30 percében ezért 25 ml (500 csepp) 1 mg/ml-es infúziót kell lefolyatnunk, amely percenként 16-17 csepp. Az infúzió további 30-30 percenkénti szakaszaiban ennek többszöröseit lehet lefolyatni kézi beállítás esetén. (l. táblázatok)

Az első rituximab infúzió időarányos dózisai		**1 mg/ml oldatból ml**	**cseppszám/perc**
0-30 perc	25 mg	25	16
30-60 perc	50 mg	50	32
60-90 perc	75 mg	75	48
90-120 perc	100 mg	100	64
120-150 perc	125 mg	125	80
150-180 perc	150 mg	150	96
180-210 perc	175 mg	175	112
210-240 perc	200 mg	200	128
240-255 perc	100 mg	100	64

A második rituximab infúzió időarányos dózisai		**1 mg/ml oldatból ml**	**cseppszám/perc**
0-30 perc	50 mg	50	32
30-60 perc	100 mg	100	64
60-90 perc	75 mg	150	96
90-120 perc	100 mg	200	128
120-150 perc	125 mg	200	128
150-180 perc	150 mg	200	128
180-195 perc	175 mg	100	64

Az abatacept 250 mg-os üvegekben kerül forgalomba. A 250 mg-ot a mellékelt oldattal és fecskendővel (szilikonos fecskendő nem használható!) 10 ml-ben kell feloldani. Adagolás: 60 kg-nál alacsonyabb testsúlyú beteg számára 500 mg (2 üveg, 20 ml), 60 és 100 kg között 750 mg (3 üveg, 30 ml), 100 kg feletti testsúlyú beteg számára 1000 mg (4 üveg, 40 ml). A beteg számára elkészített adagot fiziológiás sóoldattal (9 mg/ml NaCl) mindhárom változat esetén 100 ml végtérfogatra kell higítani (80, 70 vagy 60 ml hozzáadásával). Ezt a 100 ml-es infúziót 30 perc alatt kell lefolyatni, szűrő alkalmazásával. Az infúziót aszeptikus körülmények között kell elkészíteni, 2-8 °C között 24 óráig tárolható. A további részleteket illetően az alkalmazási előirat szerint kell eljárni.
Az abatacepttel kezelt beteget el kell látni Betegkártyával, amely a legfontosabb biztonsági információkat tartalmazza. A betegkártya kötelező tartalmára vonatkozóan a gyártó szövegjavaslatot bocsát rendelkezésre, egy betegkártya minden gyógyszerdobozban található.

1.2. A biológiai terápia feltételei

A kezelésre feljogosított kijelölt intézmény felelőssége és feladata az, hogy ellátási egységükben a biztonságos és hatékony kezelések nyújtásához szükséges forrásokat biztosítsák. A megfelelő személyi és tárgyi feltételek biztosítása után a leendő kijelölt intézmény akkreditációjáról a RFSZK dönt, vagy - az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézettel egyeztetve - javaslatot tesz a megfelelő hatóságnak (társadalombiztosítás, főhatóság, ÁNTSZ), amennyiben ezt jogszabály előírja. A biológiai terápia szakmai szabályait, a RFSZK szakmai protokolljának előírásait azokban az esetekben is be kell tartani, ha a kezelés (a kijelölt intézmény feltételei és a felhasznált gyógyszer) forrásait nem a fenntartó és az egészségbiztosító finanszírozza.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.2.1. Források biztosítása

A szolgáltatás biztonsága érdekében az alábbiakat kell meghatározniuk:

- a szolgáltatás nyújtásának gyakorlati adatai, pl. a várható infúziók száma, a megkezdett kezelések gyakorisága, illetve körülbelül hány alkalom szükséges a beteg szubkután ön-injekciózásának betanításához.
- a szakszemélyzet mennyi idejébe kerül a betegek felmérése, kezelése és nyomon követése.
- a szükséges képzés és továbbképzés igényei, illetve a beteg szubkután önkezelésének betanítási feladatai
- a szűrések, ideértve a patológiát, radiológiát, TBC szűrés feladatai
- felszerelések költségigénye, ideértve az infúziós pumpákat, az infúziós székeket vagy az infúzióhoz szükséges ágyigényt, valamint a betegek szubkután injekciós önkezelésének betanításához használt felszerelések költségei.
- a kezeléshez szükséges egészségügyi helyiségek valamint az újraélesztés hozzáférhetőségének biztosítása.
- speciális személyzeti igények, melyek lefedik a hatékony és biztonságos gyakorlat biztosításához szükséges speciális szakértelmet is.
- irodai és információs technológiai ellátottság, mint pl. a jó helyi adatgyűjtés, RFSZK adatgyűjtés feltételeinek biztosítása.

1.2.2. Kellő szakértelem

A hatásköri kompetenciákat a *6. űrlap* tartalmazza.

A képzett szakszemélyzet feladatai az alábbiakban foglalhatóak össze:

- biztosítják, hogy a betegek megfelelő felvilágosítást kaptak, ki lettek vizsgálva és kezelésüket nyomon követik
- lehetőséget biztosítanak a betegek számára, hogy kezelésüket megválaszthassák, és átláthassák a kezelések folyamatát
- gondoskodnak az orvosok és az egészségügyi szakdolgozók megfelelő felügyeletéről és képzéséről
- az alapellátás és szakellátás határait áthidalva megosztják kollégáikkal ismereteiket és tapasztalataikat annak érdekében, hogy az alapellátásban résztvevők is tájékoztatást kapjanak az új terápiákról. Tudatosítják az új terápiákat a szakellátásban (pl. ortopédiában, háziorvosoknál)
- hatékony telefonos segítőhálózatot és sürgősségi szolgáltatást biztosítanak a betegek számára
- elkészítik a gyakorlati kezelés dokumentációját, kidolgozzák a legjobb gyakorlat kereteit, ideértve azt is, hogy a betegeket tájékoztató irodalommal látják el
- figyelemmel kísérik a szolgáltatások nyújtásában bekövetkező változásokat, törekednek a bizonyíték-alapú orvoslás kialakítására, s a fejlődő betegellátással lépést tartó ellátás biztosítására
- támogatják a szakszemélyzet és saját maguk képzési igényeit azzal, hogy a kompetenciákat valamint a speciális képzési igényeket felmérik, és ismételten áttekintik, hogy a szolgáltatás igényeinek változásait követni tudják.

2. Gyermek és fiatalkorú arthritisesek biológiai terápiája

2.1. Bevezetés

A gyulladásos ízületi megbetegedésben szenvedő gyermekek és fiatalkorúak kezelésében és ellátásában a biológiai terápiák alkalmazása olyan fejlődő terület, amely a gyermekreumatológus szakemberek, a gyermereumatológiában dolgozó szakdolgozók, de elsősorban az arthritises gyermekek és fiatalkorúak számára érdemi fordulatot hozhat a betegség kimenetelében.

A juvenilis krónikus arthritisben (JCA) szenvedő gyermekek és fiatalkorúak száma jóval elmarad a RA-ban szenvedő felnőtt betegek számától. A JCA viszonylag ritka betegség, gyakorisága közel egy ezrelék.

2.2. A gyermekek és fiatalkorúak speciális igényei

Az arthritises gyermekek és a 16 évnél nem idősebb fiatalkorúak ellátását a betegség besorolására és kezelésére vonatkozó gyermekreumatológiai kritériumoknak megfelelően kell lefolytatni.
A juvenilis arthritis nomenklatúrája és klasszifikációja a felnőttkori arthritisekéhez viszonyítva bonyolultabb. Ennek fő oka az, hogy a gyermek arthritise a kezdetben még kevésbé differenciálható, mint a felnőtteké. A juvenilis krónikus arthritis (JCA) és az újabban juvenilis idiopáthiás arthritis (JIA) névvel illetett betegség lényegében azonos, de szélesebb betegségkört képvisel, mint a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA). A betegség feloszlását az egymástól jól elkülöníthető altípusokat a későbbiekben mutatjuk be. A továbbiakban a JCA rövidítést használjuk. Az útmutatást meghatározza, hogy JCA biológiai kezelésére jelenleg csak szubkután technika jön szóba.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.3. A JCA kezelése biológiai terápia alkalmazásával

Jelenleg hazánkban az etanercept az egyetlen engedélyezett és javasolt biológiai terápia a 4-17 éves JCA betegek számára. Kutatásokat folytatnak az infliximab és az adalimumab használatáról is a JCA kezelésében, így feltételezhetjük, hogy a jövőben az infliximab, az anakinra és az adalimumab is használhatóak lesznek majd a gyermekellátásban. Az RFSZK figyelemmel kíséri e terápiák fejlődését és majd további irányelveket fogalmaz meg az új tudományos eredményeknek megfelelően.

Jelenleg hazánkban az etanercept a juvenilis krónikus arthritis poliartikuláris típusának megfelelő, metotrexát kezelés mellett is aktív eseteinek kezelésére van a hatályos alkalmazási előírat szerint bejegyezve.

2.4. A betegek felmérése és kezelése

Jelenleg nemzetközi irányelvek még nem állnak rendelkezésre. A kezelendő esetekhez adunk útmutatást a biológiai kezelésben részesült gyermekek és fiatalkorúak ellátásában jártasságot szerzett klinikusok gyakorlati tapasztalatai és beszámolói alapján.

2.4.1. Adatgyűjtés

A biológiai terápiában részesülő betegek kezelése mellett a RFSZK számára történő adatgyűjtésről is gondoskodnunk kell. Ez lehetőséget ad a betegek adatainak a felnőtt adatgyűjtéssel való összesítésére.

2.4.2. A biológiai terápiával kezelt gyermekek és fiatalkorúak ellátásához szükséges különleges szakértelem

A gyermekreumatológus szakorvosok, valamint a biológiai terápiák megvalósításában közreműködő szakdolgozók az alábbi követelményeknek kell, hogy megfeleljenek:
- legyen különleges tapasztalatuk a biológiai szerek, valamint a kezelések mellékhatásai terén
- értsenek a gyermekek és fiatalkorúak képzéséhez, megszólításához, legyenek képesek felmérni a beteg fizikai és kognitív képességeinek határait
- legyenek kompetensek a szubkután injekciók beadásában, legyenek képesek a gyermekeket, fiatalokat, családjaikat és gondozóikat az eljárás technikáira kioktatni és az ehhez tanúsított hozzáértésüket felmérni. Az eljárási technikák megtanulásakor a gyermekeknek elegendő időt kell biztosítani arra, hogy a technikákat megismerhessék.

2.4.3. A betegek kiválasztása

Annak érdekében, hogy a biológiai kezelésben részesítendő gyermekeket és a 16 éven aluli fiatalokat megfelelően válasszuk ki, minden beteg esetében kockázat-előny elemzést kell végezni. Ennek alapja:

1. a RFSZK kiválasztási kritériumainak való megfelelés
2. a megfelelő adatgyűjtés biztosítása
3. az ön-injekciózás lehetőségei: a gyermek/fiatalkorú illetve szüleik dönthetnek úgy, hogy a megfelelő oktatás után saját maguk végzik el a kezeléseket. Mielőtt az otthoni ellátás mellett döntünk, mérlegelnünk kell a család érzelmi és társadalmi támogatását és az otthoni körülményeket
4. részvétel a döntéshozatalban: a gyermeket, fiatalkorút, szüleiket és gondozóikat be kell vonnunk a kezelést érintő döntések meghozatalába. Ezt úgy tudjuk elérni, hogy biztosítjuk a következőket:
   - olyan formában és szinten tájékoztatjuk őket, hogy azt megértsék
   - a felajánlott kezelés kockázatairól és előnyeiről is tájékoztattuk őket
   - a gyermek/fiatalkorú, illetve szülők/gondozók számára az első konzultáció után lehetőséget biztosítunk arra, hogy döntésüket a megfelelő információ birtokában, azt megértve hozhassák meg
   - a gyermekek/fiatalkorúak a szüleikkel/gondozóikkal együtt támogatást, képzést és képzési tervet kell kapjanak a kezelés otthoni megvalósításához.

2.5. A betegek részletes kivizsgálása

A gyermek vagy fiatalkorú teljes kivizsgálása és a megfelelő adatok összegyűjtése mind a kezelés megkezdése előtt, mind annak folyamán létfontosságú.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A vizsgálat terjedjen ki a következőkre:

Hematológia és biokémia (vizeletvizsgálat és elektrolitok is), a szakmai előírásoknak megfelelően. Ezeknek a vizsgálatoknak az etanercepttel párhuzamosan felírt, betegség-módosító gyógyszerek nyomon követéséhez támasztott követelményeknek is meg kell felelniük. Nem követelmény, hogy a vérvizsgálat közvetlenül a kezelés megkezdése előtt történjen, bár ideális esetben a havonként esedékes vérvizsgálatokat úgy kell tervezzük, hogy azok a kezeléshez közel essenek.

Testmagasság és testsúly ellenőrzés a kezelés megkezdése előtt, a gyógyszeradag testsúlykilogramm szerinti kiszámolása.

Tuberkulózis (tbc):
- Azokat a gyermekeket és fiatalokat, akiknek volt tbc-jük, ki kell zárni a biológiai kezelésből.
- Figyelni kell a tbc megjelenésére a biológiai terápia megvalósítása folyamán.
  Amennyiben a beteg az alábbiakban felsorolt magas kockázati tényezők egyikének is megfelel, esetükről konzultálni kell a beteget kezelő gyermekorvossal. A helyi gyermek légzőszervi pulmonológus szakorvos bevonása is szükségessé válhat a további kivizsgálásokhoz. Magas kockázati faktorok:
- Személyes vagy közeli családtag tbc megbetegedése
- Olyan területen élt vagy tartózkodott, ahol magas a tbc előfordulási aránya.

Élő kórokozókat tartalmazó vakcinák: élő vakcinát sem a kezelés alatt, sem az azt követő hat hónapon keresztül ne adjunk. (Tájékoztatás az OKI-tól és a gyermek-háziorvosi hálózattól kapható).

Beleegyezés: a gyermek/fiatalkorú, de szüleik és gondozóik is meg kell kapják a megfelelő tájékoztatást, hogy fekészülhessenek és belekezdhessenek a terápiába. Alá kell írniuk a megfelelő beleegyezési nyilatkozatot.

Pszichológiailag fel kell készíteni a kezelésre, s koruknak megfelelő oktatást kell kapniuk, hogy tudják, mit várhatnak a kezeléstől. Tudniuk kell arról - és az erről való döntésekben részt is kell vegyenek, hogy hogyan, hol és ki adja majd a szubkután kezelést. A szülőket és gondozókat is megfelelően fel kell készíteni, hogy gyermekeik szükségleteit képesek legyenek kielégíteni.

A biológiai terápiák otthon történő szubkután beadásához szükséges képzés:
- képzési csomagra van szükség, mely segít a gyerekeknek/fiataloknak és szülőknek/gondozóknak a kezelés levezetésében vállalt feladataik megismerésében. A családnak az etanercept és a kezeléshez szükséges eszközök biztonságos kezelését, tárolását is meg kell tanulnia.

2.6. A szubkután terápia megkezdése előtt és követése során

1. a gyermekreumatológus szakorvosnak vagy hatáskörrel felruházott szakdolgozónak az első kezelés helyszínén elérhetőnek kell lennie, hogy a reumatológiai gyermek betegek ellátásában résztvevőket irányítsa.
2. az injekció előkészítését a gyógyszer termékleírásának megfelelően kell végezni, és az előírt határidőn belül be is kell adni.
3. a kijelölt intézmény gyermekreumatológus szakorvosának a beteget előzetesen ki kell vizsgálnia, és meg kell állapítsa, hogy a beteg a kezeésre alkalmas.
4. az első kezelés előtti vizsgálatok: az első, valamint az azt követő vizsgálatoknak az alábbiakat kell magukban foglalniuk:
   - a lehetséges fertőzésveszély (pl. bárányhimlő, tbc) rutin szűrése. Amennyiben fertőzés gyanúja áll fenn, konzultálnunk kell a kezelőorvossal
   - a szülő/gondozó, amennyiben releváns: a gyermek/kiskorú megerősítették, hogy tisztában vannak az esetleges interkurrens fertőzésekkel
   - fiatal lány/szülőkorban lévő nőbeteg esetén alaposan át kell beszélni azokat a lehetséges kockázatokat, melyeknek a magzat ki van téve, ha a terhesség az etanercept, illetve metotrexát kezelés alatt fennáll. Szükség esetén tájékoztatást kell adni a fogamzásgátlásról, az azonnal ható fogamzásgátló szerekről valamint arról, hogy mi a teendő nem kívánt terhesség bekövetkezte esetén
   - a szülőkorban levő fiatal nőknek meg kell erősíteniük, hogy hatékony fogamzásgátlást használnak
   - van-e a gyermeknek/fiatalnak ismert allergiája. Fontos, hogy valamennyi allergiát komolyan vegyünk.
5. megismételt vizsgálatok: az első adag beadása után a megfelelően képzett és kompetens szakorvos elvégzi a gyermeken/fiatalokon a rutin vizsgálatokat.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

2.7. Gyógyszeradagolás

A gyermekek és fiatalkorúak esetén az etanercept adagja 0,4 mg per testsúlykilogramm, hetenként kétszer. A teljes adag nem haladhatja meg a hetenként kétszeri 25 mg-ot. Az egyes injekciók között 2-3 napnak el kell telnie.

2.8. A kezelések közötti megfigyelések

1. Ügyelni kell arra, hogy a család mind szóban, mind írásban tájékoztatást kapjon a rendelési idő alatti és az azon kívüli elérhetőségekről. A kijelölt intézményon kívüli segítség a helyi szolgáltatóktól igénylendő.
2. Ügyelni kell arra, hogy a gyermek/fiatalkorú és szüleik/gondozóik tisztában vannak a következő kezelés időpontjával, valamint azzal, hogy mikor kell újra laboratóriumi ellenőrzést végezni.
3. Ki kell tűzni egy időpontot, amikor a kezelés kiértékelését elvégezhetjük. Ezt a kezelés első három hónapja alatt havonta, majd három havonta indokolt megtenni, a kezelés megszüntetését követő egy év alatt is. A kezelést otthon végző családok esetében is el kell végezni az értékelést.
4. A gyermek vagy fiatalkorú gyermek háziorvosát folyamatosan tájékoztatni kell, célszerűen a biológiai terápia mibenlétéről is.
5. Célszerűen „ellenőrző kártyát" kell adni a betegnek, leírva a kezelés mibenlétét és az ellenőrzést végző szolgáltatót, az ellenőrzés módját és az elérhetőségeket.

2.9. Speciális feladatok

1. Biztosítani kell a beteg hozzáférését a kijelölt intézményokhoz, különösen a gyermek-háziorvosi szolgálat által nem lefedett területeken.
2. A helyi gyermek-háziorvost és szakdolgozót a felnőtt ellátókhoz hasonlóan ki kell képezni a kezelésre.

2.10. A juvenilis krónikus arthritis (JCA) besorolása helyett az újabban juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) felosztását ismertetjük

1. Szisztémás forma: a krónikus arthritis szisztémás tünetekkel jár. Ilyenek: magasláz, hullámzó lázmenet, tranziens erythemás kiütések, lymphadenopathia és hepatosplenomegália, pericarditis
2. *Oligoartikuláris forma:* a betegség első hat hónapja alatt kevesebb, mint 5 ízület érintett.
   Perzisztens: a megfigyelési időszakban 4 vagy annál kevesebb az érintett ízületek száma.
   Kiterjedt: a megfigyelési időszakban több mint 4 ízület érintett.
3. Polyartikuláris forma - Rheumatoid faktor pozitív -: a betegség első hat hónapjában 5 vagy annál több az érintett ízületek száma, (általában kis ízületek szimmetrikusan).
4. Polyartikuláris forma - rheumatoid faktor negatív
5. Arthritis psoriatica: a krónikus arthritis általában aszimmetrikusan kis és nagy érintett ízületekkel és/vagy psoriázisal jár (elsőfokú rokon psoriázisa kórtörténetben, kolbászujj jelenség vagy körömérintettség).
6. Enthesitishez kapcsolódó arthritis: az enthesitishez (gyulladás az ín, a szalagok valamint a fasciák csonthoz tapadásánál), társult krónikus arthritis.A betegek jelentős részénél sacroileitis alakul ki, esetenként axiális skeletális involvációval, HLA B27 asszociációval. A psoriázis kizáró kritérium.
7. Besorolhatatlan: a krónikus arthritis bármely olyan formája, mely a fenti kategóriákba nem, vagy egyszerre kettőbe is illeszthető.

2.11. Alkalmassági kritériumok

- polyartikuláris forma (szeronegatív vagy rheumatoid faktor pozitív típus)
- 5 vagy több duzzadt ízület és
- 3 vagy több mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny ízület
- aktív betegség (We és/vagy CRP emelkedett)

A betegség aktivitásának mérését elfogadott módon kell végezni, objetívnek és állandónak kell lennie.

A kezelésre adott válasz értékelését az alábbi tényezők alapján kell elvégezni(Giannini javulási kritériumok):

1. a duzzadt ízületek száma (66 ízület)
2. a mozgásbeszűküléssel jellemezhető ízületek száma =(71 ízület)
3. az orvos általános értékelése (VAS)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

4. beteg vagy a szülő általános értékelése (VAS)
5. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)
6. vörösvérsejt-süllyedés (mm/1ó)

Az értékelést kétszer kell elvégezni a kezelés megkezdése előtt, egy hónapos szünettel, majd 3 havonta.

2.12. A standard terpia eredménytelensége

A betegeknek megfelelő metotrexát kezelést kell előzőleg kapniuk Az adekvát kezelést az alábbiakkal határozhatjuk meg:
- legalább három hónapon át tartó kezelés, metotrexat 15-20 mg/m^2 hét
- metotrexát intolerancia vagy toxicitás
- az aktív ízületek száma 5 vagy több és a mozgáskorlátozott vagy érzékeny ízületek száma 3 vagy több
- a betegséget csak tűrhetetlen mellékhatásokkal járó, magas dózisú kortikoszteroid készítménnyel lehet egyensúlyban tartani (>0,25 mg/kg naponta), és ennek ellenére az elmúlt hat hónapban a fentiek szerint a betegég aktív volt.

2.13. Kizárási kritériumok

A legfontosabb kizárási kritériumok az alábbiak:
- terhes vagy szoptató anyák, illetve aktív szexuális életet élő fiatal nők, akik nem használnak megfelelő fogamzásgátlást.
- aktív infekció
- meglévő vagy előző tuberkulózis
- fertőzött ízületi protézis
- rosszindulatú betegség vagy azt megelőző állapot
- immunhiányos állapot.
- közepes vagy súlyos szívelégtelenség
- demyelinizációs kórképek

2.14. A terápia megszakításának kritériumai

A következő kedvezőtlen események bekövetkezte esetén a terápiát be kell fejezni:
- három hónapos kezelés ellenére a javulás mértke nem érte el a Giannini 30% értéket
- rosszindulatú betegség
- súlyos toxicitás
- terhesség (a kezelés átmeneti meszüntetése lehetséges)
- súlyos fertőzés (a kezelés átmeneti megszüntetése lehetséges)

2.15. A kezelés időtartama

Hat hónapos kezelés után a betegség kimenetelét újra kell értékelni és a vonatkozó irányelvek alapján kell mérlegelni a folytatást.

2.16. A gyermekek és fiatalkorú arthritiseseket kezelő kijelölt intézmények

A szakorvosok tapasztaltak kell legyenek a metotrexát alkalmazásában, a jelen irányelvekben megadott dózisban. A Kijelölt intézményben olyan szakasszisztensnek is dolgoznia kell, aki be tudja tanítani a gyermekeket és szüleiket az injekciózás technikáira. A kijelölt intézménynek a JCA-ra adaptált adatokat kell gyűjtenie a RFSZK számára.

2.17. Varicella és vakcinációk

Valamennyi beteg esetén fel kell mérni a varicella elleni védettséget az immunszupresszív kezelés megkezdése előtt (például etanercept, kortikoszteroid vagy metotrexát kezelés előtt).
Azon gyermekek és fiatalkorúak esetén, akiknek nincs megfelelő védettségük, ezt a vizsgálatot évente meg kell ismételni, egészen addig, amíg a gyermek/fiatalkorú bárányhimlő fertőzéssel kapcsolatba nem kerül.

Gyermekeket/fiatalkorúakat és testvéreiket célszerű immunizálni még az immunszupresszív terápia megkezdése előtt. Ez nem ad mindig teljes védettséget, és lehet, hogy meg kell majd ismételni. Három fontos kérdés van, melyet figyelembe kell vennünk, ha immunszupresszív kezelést kapó gyermekek és fiatalkorúak élő vakcinát kapnak:

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1. annak veszélye, hogy klinikailag idézzük elő a betegséget
2. az immunrendszer reakciója megváltozik, ezért lehet, hogy az oltás kevésbé lesz hatékony
3. a kezelés megkezdésének időzítését a gyógyszert felíró orvossal egyeztetni kell.

Varicella-Zooster Immuno Globulin (ZIG) adható a bárányhimlő fertőzés veszélynek kitett szeronegatív betegnek, amennyiben a fertőzésnek kevesebb, mint 72 órája volt kitéve (az infekciót csökkentheti, ha a fertőzésveszélyt követő 10 napon belül adjuk). Ez azonban csak átmeneti immunitást ad, mely körülbelül 4 hétig tart.

Acyclovir (szájon át vagy intravénásan) adható, ha a gyermeken/fiatalkorún a bárányhimlő klinikai jeleit látjuk (RCPCH, 2002).

Valamennyi egyéb élő vakcina kontraindikált. Az inaktivált polio vakcina (Salk) adandó az élő poliovirus helyett.

Az Országos Közegészséügyi Intézet (OKI) irányelvei:

I. Immundeficiens/immunszuprimált betegek védőoltásai:
- Élő mikrobát tartalmazó vakcinát NE (MMR, varicella, sárgaláz) (passzív védelem!)
- Elölt vakcinák: adhatók (DPT, IPV, influenza, hepatitis A, B, pneumococcus, meningococcus, kullancs encephalitis)
- Csökkent immunválasz (ellenanyagszint ellenőrizendő!)
- Környezet oltása - közvetett védelem

II. Immundeficiens/immunszuprimált betegek környezetének (család, kórház) oltásai:
- OPV helyett IPV
- Fogékonyak varicella elleni oltása
- Influenza elleni oltás

III. TNF receptor blokkoló alkalmazása és a vakcinációk:
- A kezelés alatt élő mikrobát tartalmazó vakcina nem adható (OPV, MMR, varicella, p.o tífusz, kolera)
- Más típusú oltóanyagra adott ellenanyagválasz gyengült lehet
- Fontos: a korszerinti oltások mellett az influenza, pneumococcus, N. meningitidis és hepatitis B elleni védelem.

3. A biológiai terápia végzésére a társadalombiztosítási támogatással történő gyógyszerrendelést szabályozó jogszabályban kijelölt intézmények jogosultak.

A RFSZK 2007. december 6-i határozata alapján az erre alkalmasnak minősített intézmények:

Közép-Magyarország
ORFI
Budai Irgalmasrendi Kht.
Állami Egészségügyi Központ
Kerepestarcsa, Flór F. Kh.
Nyugat-Dunántúl
Szombathely, Markusovszky M. Kh.
Győr, Petz A. Megyei Oktató Kh.
Hévíz, Szent András Kh.
Dél-Alföld
Kecskemét, Hollós J. MKh.
Gyula, Pándy K. MKh. Ri.
Szeged, MJV. Önk. Kórháza
Dél-Dunántúl
Pécsi Tudományegyetem Immunol. és Reumatol. Klinika

Észak-Alföld
Nyíregyháza, Jósa A. MKh.
DEOEC Debrecen, Reumatol. Tanszék
Debrecen, Kenézy Gy. MKh.
MÁV Kórház és Ri., Szolnok

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Észak-Magyarország
Miskolc, Szent Ferenc Kh.
Eger, Markhot F. MKh.
Közép-Dunántúl
Esztergom, Vaszary Kolos Kh.
Székesfehérvár, Szt. György MKh.
Veszprém, Csolnoki F. MKh. és Ri.

B.) A protokoll szerkesztésének módszerei

A protokoll tartalmi kialakításához az irodalomjegyzékben felsorolt közleményeket elemeztük. Felhasználtuk az Advances in Targeted Therapy szakértői konferencia anyagait (Ann Rheum Dis évenkénti különszámai), a Brit Reumatológiai Társaság, a Brit Ápolási Egyesült és a National Institute of Clinical Excellence (NICE, UK) reumatológiai indikációjú biológiai terápiás irányelveit.

A biológiai terápiára vonatkozó segédanyagok, betegtájékoztatók a Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítványtól (MRA, 1023 Budapest, Ürömi u. 56.) illetve annak kihelyezett információs pultjánál (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest II. Frankel Leó u. 38-40. mfszt.).

A protokoll szerkesztését az Egészségügyi Minisztérium támogatta.
A protokoll szerzői közül egyesek az érintett gyógyszergyártókkal és forgalmazókkal szakmai szakértői kapcsolatban állhatnak, ezek a szervezetek azonban a protokoll tartalmát nem befolyásolták és a protokoll szerkesztését anyagilag nem támogatták.

A bizonyítékok súlyozásának definícióit táblázatban mellékeljük. A protokoll szerkezetének kialakításában az EULAR és az Egészségügyi Minisztérium előírásait követtük.

Bizonyíték szint		Vizsgálat típus
A	Ia	RCT metaanalízis vagy >1 azonos eredményű RCT
A	Ib	RCT
B	IIa	Kontrollált, de nem randomizált vizsgálat
B	IIb	Quasi-experimentalis vizsgálat
C	III	Nem experimentális, leíró, összehasonlító és esetkontrollos tanulmányok
D	IV	Tanácsadó testületi vélemények és/vagy hatósági vélemények

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a combcsont distalisvég felnőttkori törése

Fractura supracondyler femoris
Fractura trans et intercondyler femoris
Fractura condyler medialis femoris
Fractura condyler lateralis femoris

Készítette: *a Traumatológiai Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

BNO kód S 7240 : a combcsont distalis vég törése

Beavatkozási kódok
83625: velőűrszegezés, fedett
83626: velőűrszegezés, reteszelt, fedett
83627: velőűrszegezés, nyílt
83628: velőűrszegezés, reteszelt, nyílt
8362C: velőűrszegezés, retrográd
5792R: DCS szintézis (Dynamic Condylar Screw)
57924: csavarozás
57928: széles DC lemezelés
5810F: fixateur interne alkalmazása (minimál invazív, szögstabil csavar-lemezrögzülést biztosító implantátum)
83301: fixateur externe behelyezése műtéti eljárással
83305: fixateur igazítás
83303: fixateur dinamizálás
83629: velőűrszeg dinamizálás, reteszeltávolítás
57883: csont belső rögzítő anyagának eltávolítása
57865: spongiosa plasztika, autológ

1. Érvényességi területe: traumatológia, ortopédia

2. Bevezetésének alapfeltétele
Mindkét szakmában a baleseti sebészet alapos ismerete, tárgyi feltételek rendelkezésre állása.

3. Definíció
A combcsont distalis véget alkotó condylusok kiszélesedése felett vagy/és között felnőtteken létrejövő törés.

3.1. Mechanizmusa
Leggyakrabban nagy erejű direkt vagy indirekt erőbehatásra keletkező, többnyire elmozdulással járó törés, a törés jellege a sérülési mechanizmussal összefügg (direkt erőbehatásra:hajlított térdre eséskor a patella mint ék széttörheti a femur condilusait, indirekt erőbehatásra az erő a végtag hossztengelyében hat.Nyujtott térdet oldalról érő erőbehatás. A nem adekvát traumára bekövetkező törések (patológiás törések) nem képezik jelen protokoll tárgyát.

3.2. Kockázati tényezők
Életkortól függően eltérő kockázati helyzettel kell számolni. Fiatalkorban a magasból leesés, nagy energiájú közlekedési balesetek, ritkábban sportsérülések. Idősebb korban a csont szerkezetének változásával (különböző mértékű osteoporosistól függően) egyszerű elesés is eredményezhet femur distalis végtörést. A patológiás törések speciális kockázati tényezőit jelen protokollban nem tárgyaljuk.

4. Tünetei
A törés általános tünetei, melyek közül a duzzanat, a lágyrészek közé történő bevérzés mértékétől függően extrém nagy lehet, a végtag rövidülése és deformitása a törvégek elmozdulásának függvénye (gyakran polytraumatizáció része). Nyílt törés esetén a törés nyíltsági fokától függően sebzés a kültakarón, a töréshez társult érsérülések esetén a végtagon artériás vagy vénás keringészavar vagy a külvilág felé irányuló vérzés, idegsérülés esetén a sérült idegtörzsnek megfelelő neurológiai kiesési tünetek. Ízületbe hatoló törés esetén térdízületi haemarrthros.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

5. A kórkép leírása porcfelszineinek károsodása vagy patella törés (direct traumára) is társulhat. A vérvesztés és az esetleges zsír-embolisatio következtében a keringés szervrendszere is érintett lehet.

5.1. Érintett szervrendszer
A combcsont distalis vége a condilusok felett, a condilusok, vagy mindkettő, a körülötte lévő lágyrész-köpennyel (kültakaró, izmok, erek, idegek). Ritkán (főleg nagy energiájú sérülések és fiatalok esetén) a kereszt és oldalszalagok eredésének kiszakadása.

5.2. A gyermekkori combcsonttörések nem képezik jelen szakmai protokoll tárgyát.

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmus
Anamnézis - megtekintés - fizikális vizsgálat - perifériás pulzusok és a beidegzés vizsgálata - röntgen - szükség esetén angiográfia-Térdízületi arthroscopia

2. Anamnézis
A sérülés időpontjának, körülményeinek, az erőbehatás jellegének és mértékének felmérése, a rizikótényezők (osteoporosis, kísérőbetegségek, esetleges a terápiát befolyásoló gyógyszeres kezelés, stb.) tisztázása.

3. Inspekció
Külsérelmi nyomok, a kültakaró állapota, a duzzanat, deformitás, térdízületi folyadék (haemarrthros), végtagrövidülés és végtagpozíció, a sérüléstől distalis végtagrész színének, vérteltségének megtekintése és regisztrálása.

4. Fizikális vizsgálat

Nyomásérzékenység, az izomrekeszek feszességének, a végtag hőmérsékletének és a perifériás pulzusok meglétének vagy hiányának tapintással való megítélése (a törtvégek fölösleges mozgatása kerülendő).

5. Képalkotó vizsgálatok

5.1. Konvencionális röntgenvizsgálat
A combcsont teljes hosszáról, mindkét ízületi végéről készült 2 irányú felvétel (kivételes esetben polytraumatizált sérültnél antero-posterior tájékozódó egyirányú felvétel elfogadható).

5.2. Kiegészítő vizsgálatok
Artériasérülés nyilvánvaló jelei (hideg végtag, tapinthatatlan perifériás pulzusok, funkcionális kiesési tünetek) mellett angiográfia fölösleges, az időfaktor és az ischaemiás következmények miatt káros is, gyanújelek és nehezen megítélhető fizikális tünetek esetén Doppler vizsgálat, angiográfia (lehetőleg DSA-digitális szubsztrakciós angiográfia - végzendő.

6. Differenciáldiagnózis
Térdízületi desorganisatio, luxatio

III. Kezelés

1. Konzervatív kezelés
A combcsont distalis vég felnőttkori törése műtétileg kezelendő, konzervatív kezelésnek dislocatio nélküli töréseknél vagy súlyos kisérő betegségek esetén (melyek mütéti kontraindikáciot jelentenek)lehet jogosultsága. A konservativ kezelés hosszú alsóvégtagi gisz
(aduzzanat fennálásáig hasitott, majd körkörös). Amennyiben a műtéti ellátás primeren nem végezhető el, a műtét időpontjáig ideiglenes konzervatív kezelés (a sérült testméretétől, testalkatától, a törés típusától és dislocatiójától, a kísérőbetegségektől és társsérülésektől függően végtag-extenzióval vagy gipszrögzítéssel) végezhető.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

1.1. Kompetenciaszintek
A combcsont distalis vég törés csak fekvőbeteg-intézetben, traumatológiai vagy ortopédiai osztályon/klinikán, traumatológiai szakképesítéssel rendelkező orvos által kezelhető.

1.2. Repozíció
Teljes repozíció (ideiglenes) konzervatív kezelés esetén nem jön szóba, ugyanis a törés repozíciójához szükséges anesztézia biztosítása esetén az operatív törésrögzítés elvégezhető, ehelyett tengelykorrekció, a rotációs dislocatio korrigálása, a végtagrövidülés kiegyenlítése és a fájdalommentes nyugalomba helyezés a cél.

1.3. Retenció
A törés típusától függően végtag-extenzióval, gipsszel (elsősorban transzport esetén ill. dislocatio nélküli esetben), illetve rotációgátló sínekkel.

2. Műtéti kezelés
Felnőttkorban valamennyi combcsont distalis vég törése miatt ajánlott műtéti kezelést végezni.(korrect repositio, jobb gyógyulási esély, kongluens ízületi felszín, jobb functionális eredmény, gyorsabb mobilizálás stb.).

2.1. Ellátás szintje
Valamennyi felnőttkori combcsonttörés műtéti ellátása csak fekvőbeteg-gyógyintézetben, a Traumatológiai Szakmai Kollégium besorolása szerinti progresszivitási szinten traumatológiai vagy ortopéd-traumatológiai osztályon végezhető. A szakmai felügyeletet a Traumatológiai Szakmai Kollégium által alkalmasnak ítélt, kinevezett traumatológus főorvos gyakorolja.
Személyi feltételek: a combcsont distalisvég törés műtéti kezelését traumatológus szakorvos vagy szakorvos jelölt, traumatológus szakorvos közreműködésével végezheti. A műtéti team összetétele: 1 fő operateur, 1 fő orvos-asszisztens (legalább egyikük traumatológus szakképesítéssel), 1 fő műtőasszisztens (műtősnő), 1 fő aneszteziológus orvos, 1 fő aneszteziológus asszisztens, 1 fő műtőssegéd. Ajánlott 1 fő röntgenasszisztens a röntgen-képerősítő kezeléséhez.
Tárgyi feltételek: jó minőségű röntgen-képerősítő, repozícióra és átvilágításra alkalmas traumatológiai (extenziós) műtőasztal, az intra- és extramedulláris törésrögzítés eszközei, műszerei, implantátumok, műszertálcák, a törés rögzítésére alkalmas fixateur externe készlet.
Egyéb intézményi feltételek: az esetlegesen fellépő szövődmények kezelésére és tartós lélegeztetésre alkalmas intenzív terápiás osztály, megfelelő vérellátó háttér.

2.2. Indikácio: dislokatioval járó femurdistvég törés, a töréshez társult ér, ideg, szalagsérülés.
Dislocatio nélküli törés a korai mobilizátio érdekében, dislocatio nélküli törés társult ér, ideg, szalagsérülés vagy lágyréssérülésel (gipsz rögzítés nem lehetséges)
nyilt törések

2.3. Műtéti előkészítés
Általános előkészítés: mivel a sérülés polytraumatizáció részét képezheti, és önmagában is sokkírozó hatású lehet, a sérült állapotának (keringés, haemostatus, kísérő és társult sérülések) pontos dokumentációja, vércsoport-meghatározás, statustól függően keresett vvt massa rendelés,(társuló érsérülés, polytraumatizatio stb.) szükség esetén sokktalanítás, volumenpótlás, a rizikótényezőktől függően antibiotikum-profilaxis iv. bolusban, fájdalomcsillapítás, szükség esetén tetanusz-profilaxis. Beteg-felvilágosítás, a műtéti beleegyezés dokumentálása (kooperáló sérültön), általános higiénés rendszabályok. Az aneszteziológussal konzultálva kiegészítő gyógyszeres előkészítés.
Helyi előkészítés: a törés ideiglenes rögzítése rotációgátló sínekkel vagy tuberositas tibiae-re szerelt extenzióval, az érintett bőrfelület megtisztítása. Nyilt törés esetén steril fedőkötés.

2.4. Érzéstelenítés
A sérült állapotához és a társsérülésekhez igazodóan általános vagy gerincközeli (spinalis vagy epiduralis) anesztézia, az anesztézia módjáról az aneszteziológus orvos a traumatológussal konzultálva dönt.

2.5. Műtéti módszerek
2.5.1.

a) Monotraumát képező zárt femur distalisvég törés esetén fedett repozíció, intramedullaris (anterograd vagy retrograd)rögzítés (A1,A2,A3)
Kontraindikáció: extrém mértékben szűk vagy hosszabb szakaszon lezárt velőűr

b) Monotraumát képező zárt femur distalisvég C típusú törés esetén fedett, vagy nyilt repositiót követően a condilusok spongiozacsavaros synthesise után elsősorban retrográd szög,
A velőűrszegezés bármely okból történő meghiúsulása esetén alternatív megoldás a becsúsztatott vagy feltárással alkalmazott széles DC lemezes oszteoszintézis vagy szögstabil csavar-lemezrögzülést biztosító (LISS - Less Invasive Stabilisation System - -típusú) minimál invazív fixálás, kivételes esetben fixateur externe rögzítés.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

c) B típusú töréseknél fedett vagy szükség esetén nyilt repositio után csavarozás.(elsősorban a lateralis oldal felől)

d) nyilt töréseknél vagy polytrauma esetén a statustól függően
- fixateur exstern felhelyezése is lehetséges (állapotstabilizátiot követően módszerváltás velőürszeg, szögstabil lemez /Liss-tipusú/, DCS,)
- de primeren elvégezhető a szegezés is.(nyilt törés esetén alapos debridmente, lavage után a sebet ajánlatos halasztottan zárni, preventiv antibioticum mindenképpen ajánlott, szisztémás mérlegelendő.

e) Disztális femur-töréssel társult diaphysis-törés: megfelelő disztális rögzülést biztosító mindkét törést áthidaló retrográd, anterograd szegezés vagy DCS, Liss-tipusú lemez

2.5.2.
Csontdefektussal járó femur distalisvég-törések műtéti ellátása:
- hosszmegtartás, lehetőleg intramedulláris rögzítés
- megfelelő lágyrészviszonyok esetén elsősorban autológ (delehet homolog) spongiosa transzplantáció vagy Hydroxyapatite (/Ostim/) vagy szegment transzfer a defektus nagyságától függően

2.5.3.
Periprotetikus törések külön protokoll tárgyát képezik.

Mütéti kontraindikácio esetén exstensio vagy hosszú alsóvégtag gipszrögzités (az első napokban hasitott, majd kör-körösgipsz)/6-8 hét/

IV. Rehabilitáció, utókezelés

A kezelés során a mozgásstabilitás azonnali, a terhelésstabilitás lehető legkoraibb elérésére törekszünk.

1. Konzervatívan kezelt supracondiler törés esetén a rögzítés teljes időtartama alatt a nem rögzített testrészek azonnali, intenzív tornakezelése, a rögzített végtagon izometriás tornagyakorlatok végzése, légzőtorna, gondos ápolás, decubitus-védelem, mechanikus és gyógyszeres trombózis-profilaxis végzendő, megfelelő pszichés vezetés mellett. A rögzítés megszüntetése után teljes körű rehabilitációs kezelés (gyógytorna, fizioterápia, szubakvális torna, szükség esetén foglalkozási rehabilitáció). A konzervatív kezelés során felnőtteken kötelezően jelentkező kontraktúrák oldódása és az izomzat felépülése a 6-12 hónap után várható.
2. Velőűrszegezéssel stabilizált femur distálisvég-törés utókezelése az elért stabilitás mértékétől, a rögzítés rigid vagy dinamikus jellegétől függ. Dinamikusan reteszelt A2 típusú törések azonnal terhelés stabilak. A statikusan reteszelt A, és C típusú törések a töréstípustól függően a statikus reteszcsavar eltávolítása (dinamizálás) után terhelhetőek. A dinamizálás időpontját a törés jellege és a 6, 12 hetes kontrollröntgeneken észlelt callus mennyisége határozza meg.
3. Széles DC lemezzel vagy LISS jellegű, szögstabil rögzülést biztosító, becsúsztatott lemezzel történt oszteoszintézis után a töréstípustól, az oszteoszintézis és a képződő callus minőségétől függően 6-12 hetes tehermentesítés, illetve részterhelés után fokozatosan növelhető a terhelés.
4. Fixateur externe rögzítést követően rendkívül fontos az azonnal megkezdett, gondos nyársápolás, a törés jellegétől, a montázs típusától, a keret erősségétől, a nyársak számától és méretétől függően mobilizálás, korai részterhelés végezhető. A nyársak körül kialakuló szövődmények megjelenése előtt a törés típusától és a sérült állapotától, a primeren optimális rögzítést jelentő velőűrszegezés akadályának elhárulásától függően tervezett módszerváltás javasolt, lehetőleg intramedulláris rögzítés irányába.
5. Polytraumatizált állapotban az utókezelést a kísérő sérülések és a sérült állapota határozzák meg.
6. Trombózis-profilaxis femurdistalisvég törések esetén: Valamennyi operált felnőttkori combcsonttörött prolongált LMWH -alacsony molekulasúlyú heparin- profilaxisban részesítendő, egyszerű femurdistálisvég -törés esetén 6 héten át, polytraumatizált állapotbanvagy C tipusú törések esetén akár 12 héten át (a terhelhetőség, mobilizátió mértéke határozza meg) . A gyógyszeres trombózis-profilaxist mechanikus profilaxissal kell kiegészíteni.
7. Módszerváltás alapelvei femur distálisvég-törések esetén:
   a) Tervezett módszerváltás: az optimális rögzítést akadályozó tényező elhárulása után a kezdeti kompromisszumos oszteoszintézist magasabb stabilitásúra váltjuk (fixateur externe - intramedulláris rögzítésre).
   b) Nem tervezett módszerváltás: a megkezdett kezelési módszer sikertelensége vagy a várt eredmény elmaradása, fellépő szövődmény miatt módosított kezelés (elhúzódó callus-képződés esetén spongiosa plastika, instabilitásra utaló jelek esetén magasabb stabilitási fokú oszteoszintézisre /lemezről intramedularis rögzitésre).
8. Gyógyászati segédeszköz-igény:
   - hónalj- vagy könyökmankó
   - járókeret
   - járóbot (támbot)
   - rugalmas pólyák és kompressziós harisnyák
   - végtagrövidülés esetén gyógycipő

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

V. Gondozás

1. Tervszerű kontrollvizsgálatok az utókezelés folytatása mellett

Röntgenkontroll:

- posztoperatív
- instabil törések (romzóna, kitört ék, szegmenttörés) esetén 1 hetes
- 6 hetes
- 12 hetes
- 1 éves
- (ezek az időpontok a terheléstől és a dinamizálás időpontjától függően módosíthatók, biomechanikai szövődmény gyanúja esetén soron kívüli röntgenkontroll szükséges)

Klinikai kontroll:

- a korai posztoperatív szakban naponta
- hazabocsátás után a röntgenkontrollal egyidejűleg, kivéve, ha a lágyrészek és a kísérő sérülések ettől eltérő ellenőrzést és gondozást igényelnek

2. A fémkivétel időpontja

A törés gyógyulása, átépülése, a teherviselő callus transzformációja után a nem titánium anyagú implantátum fiatal felnőtteken eltávolítandó. Idős, kísérőbetegségekkel és magas rizikóval terhelt sérülteken a panaszt nem okozó implantátumokat nem szükséges eltávolítani. Fiatal felnőtteken a titánium ötvözetek eltávolítása panaszmentesség esetén egyéni mérlegelést igényel. Az implantátum eltávolítandó, ha szövődményt és panaszt okoz, célját nem érte el (elhúzódó törésgyógyulás vagy álízületképződés). A fémkivétel legkoraibb időpontja szövődménymentes gyógyulás esetén 1 év, általában 2 év.

3. Megelőzés

Általános baleseti prevenció, főleg a közlekedési balesetek, magasból való leesések, egyszerű elesések esetén.

4. Szövődmények

4.1. Biomechanikai szövődmények:

- intraoperatív szövődmények (tengelyeltérés, rotációs hiba, intercondylaris törés, femurdiaphysis hosszanti törése a szeg beverésekor)
- instabil oszteoszintézis (alulméretezett implantátum, reteszelési hiba)
- implantátumtörés
- elmaradt vagy hibás dinamizálás (destabilizálás)
- artrózisos elváltozások a térdízületben.

Biológiai szövődmények:

- ér-, ideg-, izomsérülések
- haematoma
- szeptikus szövődmények (osteitis, osteomyelitis, velőűr-phlegmone)
- izomatrófia
- ízületi kontraktúrák
- decubitus
- mélyvénás trombózis, tromboembólia
- zsír-embolizáció, ARDS -[1] akut respiratorikus distressz szindróma -

5. A kezelés várható időtartama

Szövődménymentes esetben a kezelés a fémkivétellel zárul, de a késői fémkivétel következtében a sérült rendszerint korábban válik munkaképessé. Szövődménymentes kórlefolyás mellett a femurdistalisvég törés gyógyulási ideje törés-típustól függően 3-12 hónap. Maradandó, funkciózavart okozó deformitások esetén (rövidülés, tengelyeltérés, térdízület másodlagos károsodása, arthrosis, ízületi kontraktúrák visszamaradása) különböző mértékű rokkantság is előfordulhat.

6. Minőségi indikátorok:

1. kórházi ápolási napok száma
2. szeptikus szövődmények előfordulási aránya (külön a nyílt és zárt törések esetén)

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

3. biomechanikai szövődmények előfordulási aránya
4. reoperációk aránya
5. korrekciós beavatkozások előfordulási aránya
6. álízület-képződés aránya
7. funkcionális eredmény (rokkantság aránya)
8. költséghatékonyság

7. Az ajánlás erőssége: B

VI. Irodalomjegyzék

1. Dr. Magyari Zoltán, Dr. Czermann Imre, Dr. Kádas István, Dr. Melly András
   Retrográd femur velőűrszegezés AO univerzál szeggel
   Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1997.4. 291:297

2. Salacz Tamás: A combcsonttest és distalis vég törései.
   In Cziffer Endre: Operatív töréskezelés. Springer, 1997.

3. Grosse, A., Zeil. A.: Die distale Oberschenkelfraktur
   In: Vécsei, V.: Verrigelungsnagelung. Maudrich Wien-München-Bern, 1978, 71-75.

4. Burri, C.: Die Osteosynthese am distalen Femur Hefte.
   Unfallkheilk. 1986, 182,70-78.

5. Dynamic condylar screw: a new device.
   J. Orthop. Trauma 1989, 3, 124-132.

6. Welz, K.: Besonderheiten der operativen Behandlung distaler Femurkondylenbrüche.
   Zb. Chir. 1989, 114, 973-982.

7. Shewring, D.J., Meggitt, B.F.. Fractures of the distal femur treated with the AO
   Dynamic condylar screw.
   J. Bone Joint Surg.1992, 74-B, 122-125.

8. Wenda, K., Runkel, M., Rudig, L.: Die „durchgeschobene" Kondylenplatte.
   Unfallchirurg. 1196, 99, 510-519.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a vizelet inkontinencia konzervatív kezeléséről

Készítette: *az Urológiai Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

A mindennapos gyakorlat számára a vizeletinkontinencia besorolására legjobban alkalmazható felosztás a következő: „stressz" vagy terheléses inkontinencia (fizikai terhelés hatására, csökkent záróizom-működés következményeként csepeg el a vizelet), „urge" vagy késztetéses inkontinencia (erős, nem elnyomható vizelési ingerhez társuló vizeletvesztés, fizikai aktivitás, hasi nyomásfokozódás nélkül, jó záróizom-funkció mellett), kevert inkontinencia (a stressz és a késztetéses panaszok együttes jelentkezése), reflex inkontinencia (neurogén betegség, állapot következtében, inger nélkül bekövetkező akaratlan vizeletvesztés, melyet a húgyhólyagban keletkező akaratlan detrusor kontrakciók váltanak ki), túlfolyásos inkontinencia (az előbbi formákkal szemben telt hólyag mellett jelentkező vizeletcsepegés, mely alsó húgyúti obstructio következtében túltelődött húgyhólyag miatt alakul ki).

Az inkontinencia konzervatív kezelése nem invazív, ismételhető, kevés mellékhatással jár, hatékony. Műtéti kezelést csak eredménytelen konzervatív terápia esetén illetve olyan esetekben szabad végezni, ha a súlyos inkontinens panaszok konzervatív úton nem befolyásolható anatómia eltérések (pl. jelentős hüvelyfali descensus) következményei. A konzervatív kezelésnek *nem gyógyszeres* (általános intézkedések, javaslatok; viselkedésterápia; medencefenéki izomzat rehabilitációja; elektrostimuláció; kiegészítő kezelések; betegápolás és segédeszközök) és *gyógyszeres* típusai ismeretesek.

A felhasznált bizonyítékok szintjei a következők:

1-es evidencia szint (sok, hiteles bizonyíték): meta-analízisek, minőségi, randomizált, prospektív klinikai vizsgálatok
2-es evidencia szint (kevesebb hiteles bizonyíték): legalább egy metodikailag megfelelően végzett randomizált klinikai vizsgálat és több „gyengébb" minősítésű randomizált vizsgálat.
3-as evidencia szint (kevés bizonyíték): eset kontrollos vizsgálatok,
4-es evidencia szint (nincs bizonyíték): nincs releváns randomizált klinikai vizsgálat, csak egyéni tapasztalatok ismeretesek

Az egyes kezelések ajánlási szintjei a következők:

A fokozat: 1-es bizonyíték szinteken alapul az ajánlás (nagyon ajánlott)
B fokozat: 2-es, 3-as bizonyíték szintek ismeretesek (ajánlott)
C fokozat: 4-es szintű vizsgálatok (opcionális)
D fokozat: A bizonyítékok nem egyértelműek (nem ajánlott)

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az inkontinens betegek kiszűrése, a „rejtőzködő" betegek felkutatása elsősorban a háziorvosok feladata, hiszen az alapellátásban dolgozók találkoznak a legtöbb pácienssel. A rendelőkben alkalmazott ismeretterjesztő, szemléltető segédanyagokkal felhívhatják a figyelmet az inkontinenciára és elősegíthetik a betegek jelentkezését az inkontinens állapot kezelhetőségének bemutatásával. Alapvető vizsgálatok (vizeletvizsgálat, fizikális vizsgálat, inkontinencia kérdőívek) elvégzése után a beteget szakorvoshoz (urológus, nőgyógyász) irányítják, akik a további szükséges vizsgálatokat elvégzik, kezelést javasolnak, illetve végeznek, szükség esetén speciális konzíliumot (neurológus, sebész, idegsebész, rehabilitációs szakorvos, fizioterapeuta) kérnek. A zavartalan betegellátás és irányítás céljából célszerű ezeket a szakkonzíliumokat az inkontinencia primér kivizsgálását és kezelését javasoló urológus, nőgyógyász rendelési helyének közelében kialakítani. A kezelésben rutinszerűen nem alkalmazott, az OEP által nem vagy csak egyedileg finanszírozott eljárás javaslata és végzése csak egyetemi, vagy országos központban lehetséges.

A következőkben részletezzük a vizelettartási zavarok konzervatív kezelési lehetőségeit. A felhasznált irodalmi bizonyítékokat és azok szintjeit az egyes fejezetek vonatkozó részeiben adjuk meg. Sajnos sok kezelési módszer hatékonyságát a bizonyítékokon alapuló orvoslás módszereivel nem tudjuk mérni, itt csak irodalmi referenciákra hivatkozunk.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnosztika

2. Általános intézkedések, javaslatok

Számos életmódfaktor kontinenciára gyakorolt hatását vizsgálták. Csupán a túlsúly illetve az elhízás szerepe tűnik bizonyítottnak az inkontinencia kialakulásában, illetve a testsúlycsökkentés 1-es és 2-es bizonyíték szintekkel igazolt módon az inkontinencia javulását eredményezi (B és C ajánlási fok). Túlsúlyos nőbeteg esetén a stressz inkontinencia esélye 4,2-szer, az urge inkontinencia esélye 2,2-szer nagyobb, mint a normál testsúlyúak esetén.
A dohányzás, valószínűleg a gyakori, heves köhögési rohamok miatt (chronicus bronchitis) fokozhatja az inkontinencia kockázatát, bár eddig nem ismeretes tudományosan megalapozott bizonyíték a dohányzás és az inkontinencia összefüggésére.
A tartós, krónikus székrekedés egyesek szerint szintén növeli az inkontinencia esélyét (2-es, 3-as bizonyíték szint), azonban nem ismeretes tudományosan bizonyított vizsgálat arra vonatkozóan, hogy a székrekedés kezelése javítana az inkontinens állapoton.
A rendszeres testmozgás, az üllő jellegű munkavégzés csökkentése jótékony hatású lehet a medencefenéki izomfunkció javítására és a stressz inkontinencia esélyének csökkentésére. Bár 2-es és 3-as szintű bizonyítékok ismeretesek, hogy a nehéz fizikai munkát végző nőknél a medencefenéki prolapsus és az inkontinencia előfordulása gyakoribb lehet. Nincs még bizonyíték, arra vonatkozóan, hogy a fizikai aktivitás kerülése, vagy csökkentése javítana a vizeletinkontinencián.
A diétás megszorítások közül a csökkent kávéfogyasztás inkontinenciát csökkentő hatását igazolta néhány vizsgálat, míg mások ezt az összefüggést nem tapasztalták. Hasonlóképpen az alkoholfogyasztás és az inkontinencia gyakoribb előfordulása között sem sikerült egyéertelmű, tudományosan igazolható kapcsolatot kimutatni.
A csökkent folyadékbevitel szerepet játszhat az inkontinens epizódok számának csökkentésében. Ennek megfelelően diabeteses betegekben az osmoticus diurézis és ennek megfelelően a polyuria csökkentése javíthatja az inkontinenciát.
A hólyagban lévő betegségek (gyulladás, kő, daganat) szanálása már önmagában elégséges lehet a többnyire urge inkontinencia formájában jelentkező vizelettartási zavar kezelésére. Akut alsó húgyúti fertőzés esetén 25%-ban észlelhetünk inkontinenciát.
A nyugodt, kiegyensúlyozott, stresszmentes életmód esetén a hyperkatív hólyagműködés előfordulása ritkább lehet.
A vizeletvesztés gyakrabban nőknél (női-férfi arány:85-15%) fordul elő és a kor előrehaladtával gyakorisága növekszik, bár a „Veneto Tanulmány” szerint 80 év felett nem észlelhető a nemek között különbség. A kor mellett a mobilitás és a szellemi épség talán a két legmeghatározóbb faktor az időkori inkontinencia kialakulásában. Idős betegek körében ép szellemi funkció mellett 36,2%, dementia esetén 76,7%-os inkontinencia arányt tapasztaltak. Idősotthonok lakói között végzett felmérés mobilis betegekben 23,5%-ban, immobilis betegeknél 82,1%-ban talált inkontinenciát.
Bár több tanulmány szerint a terhesség alatt a vizeletcsepegés előfordulása 8-85% is lehet, eddig statisztikai módszerekkel nem sikerült igazolni a terhesség illetve a szülés szerepét a stressz inkontinencia kialakulásában. A terhesség utáni inkontinencia jól reagál korai medencefenéki tornakezelésre, illetve a preventíven végzett torna is jótékony hatású (B ajánlási fok).
Számos, különösen időskorban szedett gyógyszer szignifikáns hatással bír a hólyagfunkcióra és mellékhatásként akár inkontinenciát is okozhatnak. A hypnotikumok, az alkoholhoz hasonlóan deprimálhatják a beteg hólyagműködésre fordított figyelmét, a diureticumok polyuriát, következményes késztetéses vizelési ingereket okoznak. Az alpha blokkoló típusú antihypertensivumok a záróizomzat tónuscsökkenése révén vezethetnek inkontinenciához. Ezeknek a gyógyszereknek lehetőség szerinti elhagyása vagy más, a vizelettároló funkciót nem befolyásoló készítményre cserélése a kontinencia visszatérését eredményezheti.
A medencefenék izomzata és így a sphincterapparátus is károsodhat kismedencei radicalis műtétek és radiatio következtében illetve transurethralis beavatkozások után.

III. Terápia

3. Viselkedésterápia
A viselkedésterápia két részből áll és hyperaktív hólyagpanaszok, urge illetve kevert inkontinencia kezelésében lehet hatásos.
Jól együttműködő beteg esetén hólyagtréninget (vizelési tréninget) alkalmazhatunk, melynek célja a hólyagkontroll javítása és a vizelések közötti időtartam meghosszabbítása így a vizelések számának csökkentése. A tréning során a vizelési folyamat és a hyperaktív hólyagműködés fiziológiájának ismertetése után a beteget megtanítjuk a késleltetett vizeletürítés technikájára. Vizelési inger jelentkezésekor a beteg nem megy a mellékhelyiségre, hanem záróizmait összehúzva várja míg az inger lecsendesedik és csak ekkor üríti ki hólyagját. Eredményes kezelést követően akár hetente 20 perccel is sikerül növelni a vizelések közötti időtartamot. A tréning fontos része a vizelési napló, melyből a folyadékbevitel és vizeletkiválasztás ellenőrzése mellett a vizeletürítések számát és a köztük eltelt időt is láthatjuk. Utóbbi két információ

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

a beteg számára a tréning során pozitív visszajelzésként is szolgál és növeli a kezelés hatékonyságát. A tréning előfeltétele a normális tónusú, tudatosan szabályozható, jó akaratlagos kontrakciós képességgel bíró sphincterműködés. Az idős betegek 30%-a önállóan már nem képes a sphincter akaratlagos összehúzására, ezért ilyen esetben a vizelési tréning előtt a sphincterműködés rehabilitációját elősegítő fizioterápiára is szükség van. A hólyagtréning hatékonyságát vizsgáló tanulmányok kritikai statisztikai metaanlaízise igazolta, hogy a késztetéses inkontinencia kezelésében a hólyagtréning sokkal effektívebb mint a placebo és effektívebb, mint a 90-es évek közepén alkalmazott gyógyszeres kezelés (1-es evidencia szint). Hat héttel a kezelés után a betegek felénél az inkontinens epizódok száma 50%-al csökkent, 30% pedig panaszmentes lett. Azonban a jelenlegi gyógyszeres kezelés és a hólyagtréning hatékonyságát csak 3-as szintű vizsgálatok értékelték. A bizonytalan összehasonlító vizsgálatok ellenére, tekintettel a hólyagtréning mellékhatásmentes voltára a hyperaktív hólyag kezelésében igazoltan ajánlott kezelés (B fok).

Mentálisan rosszabb állapotú, nem kooperáló betegnél a toalett tréning lehet eredményes. Ennek lényege, hogy a betegnek a vizelési naplókból megismert vizelési időközöket figyelembe véve, a nem kontrolálható vizelési inger előtt el kell mennie a mellékhelységre hólyagját kiürítenie. Ez a technika rosszabb általános állapotú betegek esetén akár ápoló személyzet segítségével (figyelmezteti a beteget a vizeletürítésre) is végezhető. A módszer az inkontinens epizódok számát 40%-al is csökkentheti.

4. Elektrostimuláció

Az elektrostimuláció célja kettős: javítani a medencefenéki izomfunkciót (stressz inkontinencia) és csökkenteni a detrusor hyperaktivitást (urge inkontinencia). Az elektrostimulációnak két fő formája ismeretes.

Direkt terápiás válaszindukálás során (az izomzatot stimuláljuk) a hüvelybe vagy a végbélbe helyezett elektródákon keresztül a medencefenéki izomzat aktivitása javítható, valamint a hólyag ingerlékenysége (reflexgátlás révén) csökkenthető. Ez a forma a stressz és az urge inkontinencia kezelésében használatos.

Az indirekt forma a nervus pudendus afferens rostjainak noninvazív (n. pudendus transcutan ingerlése (TENS) pl. a clitorisra vagy a penisgyökre helyezett elektróddal) ingerlését jelenti, mely reflexes úton a hyperkatív hólyagműködés javulásához vezethet.

Sressz inkontinencia kezelésében az elektrostimuláció hatékonyabbnak mutatkozott (1-es evidencia szinte) mint a placebo (sham kezelés), azonban még nincs elegendő bizonyíték arra, hogy ezt a hatékonyságot urge inkontinencia esetén is igazoljuk. Bár az utóbbi időben látható egy trend, mely azt sugallja, hogy az elektrostimuláció a detrusor hyperkativitás kezelésében sokkal effektívebb, mint a placebo. Ismert tény azonban, hogy elektrostimuláció esetén a placebóhatás lemérése meglehetősen nehéz. Nincs bizonyíték arra, hogy az elektrostimuláció a medencefenéki izomtornánál hatékonyabb lenne.

5. Kiegészítő kezelések

A folyadékbevitel csökkentésével (max: 2 l/nap) és az esti folyadékfelvétel redukálásával a vizeletürítések (különösen az éjszakai) száma csökkenthető. Neurogén hólyagműködés esetén a hólyag kopogtatásával illetve ütögetésével detrusor kontrakció provokálható és ezáltal a vizeletürítések úgynevezett „automata", reflexes hólyagműködés esetén is programozhatókká válnak. A „dupla" vagy a „tripla" vizelés a vizelés után rövid időn belüli ismételt hólyagürítést jelenti. A technika segítségével a residuális vizeletmennyiség csökkenthető, mellyel párhuzamosan a hólyag ingerlékenysége, a vizelések gyakorisága is csökkenhet. Különösen az alsó húgyúti obstructio talaján kialakult hyperkatív hólyagműködés esetén lehet eredményes. Az urge panaszok, illetve urge inkontinencia kezelésében (amennyiben obstructio a kiváltó ok) elsősorban a műtétre nem alkalmas, idős rossz általános állapotú betegeknél alkalmazható jó reményekkel.

6. Gyógyszeres kezelés

A hyperaktív hólyag szindróma/urge inkontinencia kezelésére javasolt szerek:

Antimuscarin hatású gyógyszerek (anticholinergicumok): többé-kevésbé szelektív módon blokkolják a detrusor izomzatban található, paraszimpatikus stimuláció során acethylcholin hatására aktíválodó muszkarin receptorokat (M3). A kezelés eredményeként csökken a hólyagkontraktilitás, nő a hólyagkapacitás, eredményesen csökkentik az akaratlan hólyagkontrakciók számát, erősségét és időtartamát. Az anticholinergicumok többsége (atropin, tolterodin, solifenacin, darifenacin) nagyobb lipidoldékonysággal jellemezhető tercier amin, melynek következtében bejuthatnak a központi idegrendszerbe és ennek megfelelő mellékhatásokat okozhatnak. A kvaterner aminok (trospium) a vér-agy gáton nem jutnak át, így központi idegrendszeri mellékhatásokat nem okoznak.

Az *atropint* szisztémás mellékhatásai miatt ritkán alkalmazzák a hyperkatív hólyag szindróma /urge inkontinencia kezelésében (bizonyítékok szintje/ ajánlás foka: 3/C). Azonban neurogén eredetű detrusor hyperkativitás kezelésében az intravesicalisan adott atropin szisztémás mellékhatások nélkül hatékony lehet a hólyagkapacitás növelésében.

A *trospium chlorid* nem szelektív muszkarin receptor blokkoló. Említettük, nem lép át a vér-agy gáton, így a kognitív funkciókat nem befolyásolja. Hosszú felezésű idejű, naponta 20 mg-os adagban hatékony a hyperaktív hólyagpanaszok, késztetéses inkontinencia kezelésében (1/A bizonyíték szint illetve ajánlási fok).

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

A tolterodin gyors felszívódású és a cytochrome P450 rendszeren keresztül metabolizálódó tercier amin. Bár nem szelektív muszkarin receptor blokkoló, mégis a hólyaghoz a nyálmiriggyel szemben sokkal nagyobb funkcionális szelektivitást mutat. A vér-agy gáton átlép. Rövid (1-2 mg, naponta kétszer) és tartós (2-4 mg, naponta egyszer) hatású kiszerelési formái ismeretesek. 1-es bizonyíték szintekkel igazolt hatékonysága a hyperkatív hólyag/ urge inkontinencia kezelésében (A fokozatú ajánlás). A tartós hatású készítmény, mind effektivitásában, mind tolerabilitásában a rövid hatású készítmény felett áll.
Darifenacin. Szelektív M3 receptor blokkoló tercier amin. Napi egyszeri 7,5-15 mg-os dózisban ajánlott a hyperaktív hólyag panaszok, urge inkontinencia kezelésében (1/A). A máj cytochrom P 450 rendszerén keresztül metabolizálódik.
A *Solifenacin* hosszúhatástartamú tercier amin. Ajánlott napi dózisa 5-10 mg. A máj cytochrom P450 rendszerén keresztül bomlik le. Randomizált, placebokontrollált tanulmányok (1-es bizonyíték szint) igazolták hatékonyságát a hyperaktív hólyag kezelésében (A fokozatú ajánlás).

Kálcium csatorna blokkolók: a muszkarin receptorok aktiválása kalcium ionok segítségével történik. Az extracellularis kalcium koncentráció csökkentésével vagy a sejtmembránon keresztüli kalcium transzport blokkolásával detrusor izomzat aktivációja csökkenthető és így a hyperaktív hólyagra jellemző tünetek javíthatók. Bár nincs elegendő tudományos bizonyíték a hypothesis igazolására, egy randomizált, placebokontrollált vizsgálatban sikerült igazolni a nimodipin kedvező hatását a hyperkatív hólyagműködés kezelésében.

Kevert hatásmechanizmusú gyógyszerek: az e csoportba tartozó gyógyszerek antimuszkarin, lokál anesztetikus és direkt izomrelaxáns hatással bírnak, azonban klinikai hatékonyságuk többnyire anticholinerg aktívitásukkal magyarázható. Ezen gyógyszercsoport legismertebb képviselője az *oxybuthinin*, mely egy tercier amin. Az M1 és M3 receptorokkal szemben szignifikánsan magasabb aktivitást mutat, mint az M2 receptorokkal szemben. A hyperkatív hólyag tünetek és az urge inkontinencia kezelésben magas bizonyíték szintekkel igazoltan, erősen ajánlott gyógyszer (1/A). A gyors hatástartamú készítmény adagja 3x5 mg, a tartós hatású formáé 10 mg naponta. A hatékonyság tekintetében a gyors és a tartós hatású készítmények között nincs különbség, azonban a mellékhatások szignifikánsan gyakrabban észlelhetők gyors hatástartamú készítmények alkalmazása során. A transdermalis oxybuthinin adagolás a hatékonyság szempontjából megegyezik az orális adagolással, de a szájszárazság előfordulása szignifikánsan ritkább ezen kezelési formánál (transdermális forma: 38%, gyors hatású forma: 94%). Ha az orális kezelés mellékhatások miatt nem alkalmazható az intravesicalis instillatio is hatékony lehet.
A *flavoxat* hatékonyságát 2-es szintű bizonyítékok alapján minősítették és a rendelekzésre álló adatok alapján nem javasolt a hyperaktív hólyag tünettan és az urge inkontinencia kezelésében.
A propiverin napi 15 mg-os dózisban dokumentáltan jótékony hatású a detrusor hyperkativitás kezelésében (1/A evidencia szint/ajánlási fok).

Antidepresszánsok: számos gyógyszer hatékonyságát vizsgálták a hyperkatív hólyagműködés kezelésében, de általánosságban csak az *imipramin* használata terjedt el. Az imipramin komplex farmakológiai hatású gyógyszer jelentős szisztémás antikolinerg hatással. Az ajánlott dózisa naponta 50-150 mg. Csupán kevés, alacsony minőségű tanulmány (3-as bizonyíték szint) igazolta a szer hatékonyságát a hyperkatív hólyag kezelésében. Ennek megfelelően, nem elsővonalbeli, esetenként választható kezelésként (C fok) ajánlják. Enurézis nocturna kezelésében hatékonysága jól dokumentált.

Alpha adrenoreceptor antagonisták: ezen gyógyszercsoport képviselői (alfuzosin, doxazosin, prazosin, terazosin, tamzulosin) a hólyagnyakon található alpha receptorok blokkolása révén javítják a kifolyási ellenállást. Elsősorban férfiak BPH okozta hyperaktív hólyagműködésének kezelésében alkalmazhatók sikerrel. Kevés a randomizált, kontrollált vizsgálat (3-as bizonyíték szint) a hatékonyság megítélésére. Hyperkatív hólyag kezelésére válogatott esetekben ajánlhatók (C fok).

Béta adrenoreceptor agonisták: a detrusor izomzatban elhelyezkedő béta receptorok stimulációja a detrusor izomzat relaxációjához vezet, így javítja a hyperkatív hólyagműködés tüneteit. Csak kevés, gyenge evidencia szintű (3-as szint) vizsgálat áll rendelkezésre. A terbutaline és a salbutamol alkalmazását szisztémás mellékhatásaik és nem egyértelműen bizonyított hatékonyságuk miatt csak választható terápiás opcióként javasolják (C fokozat).

Prosztaglandin szintézis inhibitorok: prosztaglandin hatására a detrusor izomzat kontrakciója következik be, ennek alapján a prosztaglandin szintézis gátlása a hyperkatív detrusor tevékenység eredményes kezeléséhez vezethet. Az irodalomban eddig csupán kevés tanulmány (2-es bizonyíték szint) vizsgálta az indomethacin és a flurbiprofen hatékonyságát a hyperkatív hólyagműködés kezelésében és a kevés tapasztalat hiányában csak opcionálisan ajánlják (C fok).

Vasopressin analóg szerek: a desmopressin hatékonyságát a gyermekkori enuresis nocturna illetve a felnőttkori polyuriás eredetű nocturia kezelésében magas evidencia szintű (1-es szint) vizsgálatok igazolták és a kedvező eredmények alapján erősen ajánlják (A fok) az előbbi panaszok kezelésére.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Ösztrogének: az urogenitalis atrophia kezelése, a húgyhólyag irritabilitás csökkenését eredményezi. Menopausában a hyperkatív hólyagműködés alternatív kezelési módja lehet (3/C).

Egyéb gyógyszerek: a *baclofen* direkt harántcsíkolt izomlazító hatása miatt erdményesen alkalmazható a spasticus sphincterműködéssel járó neurogén kórképekben. A kifolyási ellenállás csökkentésével másodlagosan javíthatja a hyperaktív hólyagműködés tüneteit. A kevés hatékonyságot igazoló vizsgálat alapján legfeljebb csak alternatív kezelésként javasolhatók a neurogén hólyaghyperaktivitás kezelésében (3/A). A *capsaicin* és *resiniferatoxin* intravesicalis instillatio formájában alkalmazhatók és a hyperkatív hólyag kezelésben azonos hatékonyságot mutatnak, de csak egyéb kezelés eredménytelensége esetén, mint alternatív gyógyszeres lehetőségek ajánlottak (2/C). A *botulinum toxin* gátolja az acetylcholin felszabadulást a preszinaptikus idegvégződésekben. Hét altípusa ismeretes, közülük az urológiai gyakorlatban az A (Botox, Dysport) és a B (Myobloc) szerotipust alkalmazzák. Számos közlemény igazolta a detrusor izomzatba fecskendezett toxin hatékonyságát a neurogén és a nem neurogén detrusor hyperktivitás kezelésében. Nem elsővonalbeli kezelésként ajánlott (2/B).

A stressz inkontinencia kezelésére javasolt szerek:

Alfa adrenoreceptor agonisták: az *ephedrine* és a *norephedrine* hatékonyságát gyenge bizonyító erejű klinikai vizsgálatok tesztelték és a rendelkezésre álló adatok alapján a stressz inkontinencia kezelésére nem ajánlották (3/D).

Imipramine: a noradrenalin és a serotonin ujrafelvételét gátolja az adrenerg idegvégződésekben. Nincs randomizált vizsgálat hatákonyságának igazolására, nem ajánlott kezelési forma (3/D).

Duloxetine: a norepinephrin és a serotonin ujrafelvételét gátolja a preszinaptikus idegvégződésekben, melynek következtében fokozott szimpatikus aktivitásfokozódás révén növeli az urethralis zárónyomást. A stressz inkontinencia kezelésében hatékonyságát magas evidencia szintű vizsgálatok igazolják (1/A).

Ösztrogének: az urethralis nyálkahártya és a submucosus vénás plexusok regenerációjában van pozitív hatása, de stressz inkontinencia kezelésében hatása nem bizonyított ezért tudományos bizonyítékokon alapuló ajánlás nem lehetséges (2/D).

A túlfolyásos inkontinencia kezelésére javasolt szerek:

Mind az alpha receptor blokkolók, mind a muszkarin receptor antagonisták, mind a direkt harántcsíkolt izomrelaxánsok tekintetében csak szorványos, egyedi tapasztalatok vannak (4-es evidencia szint), ezért alkalmazásuk a túlfolyásos inkontinencia kezelésében önmagukban nem javasolt.

A gyógyszeres kezelés mellékhatásai (a gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek):
Az *antimuszkarin hatású gyógyszerek* leggyakoribb mellékhatása a szájszárazság, melynek előfordulását illetően szignifikáns különbségek mutatkoznak az egyes szerek között. A gyors hatású oxybuthinin alkalmazása mellett észlelhető leggyakrabban szájszárazság. Egyéb mellékhatások, mint székrekedés, accomodatios zavar, dyspepsia, erythema, viszketés, vizeletretentio, lényegesen rittkábban fordulnak elő.
Antidepresszánsok alkalmazása mellett fejfájás, tremor, szédülés, tachycardia, orthostaticus hypotonia, arhytmiák, vezetési zavar, hányinger, palpatio, anticholinerg hatások, allergiás bőrrekaciók fordulhatnak elő.
Alpha blokkolók szedése mellett elsősorban hypotensio, palpatio érzés, fejfájás, mellkasi fájdalom fordulhat elő.
Ösztrogén hatású készítmények emlőfeszülést, fájdalmat, ösztrogén dependens jó és rosszindulatú daganatok kialakulását, thromboemboliás szövődmények kialakulását okozhatják.

A gyógyszeres kezelés terápiás algoritmusai:
A hyperkatív hólyag szindróma/urge inkontinencia gyógyszeres kezelésében első vonalban a következő tiszta anticholinergicumokat illetve kevert hatású készítményeket alkalmazhatjuk: solifenacin, darifenacin, tolterodin, trospium, oxybuthinin, propiverine. Eredménytelenség esetén imipraminnel próbálkozhatunk. Urogenitalis atrophia esetén az ösztro-génektől várható kedvező hatás. Alsó húgyúti obstructioval kombinálódott esetekben alpha blokkoló adása hatásos lehet. Terápiarezisztens esetekben harmad vonalbeli kezelésként intravesicalis instillatiot végezhetünk capsaicinnel, resini-feratoxinnal, vagy a detrusor izomzatba botulinum toxint injectálhatunk. Tekintettel arra, hogy ez utóbbi kezelések már átmenetet jelentenek az invazív kezelések irányában, ezért csak más, nem invazív kezelési forma hatástalansága esetén alkalmazhatók.
A stressz inkontinencia gyógyszeres kezelésének egyetlen hatékony készítménye a duloxetin. Sikertelenség esetén alpha szimpatomimetikumokkal, imipraminnal, ösztrogén preparátumokkal kísérletezhetünk, bár ezen készítmények a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján jelenleg tudományos megalapozottsággal nem ajánlhatók a stressz inkontinencia kezelésére.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

IV. Rehabilitáció

7. Medencefenéki izomzat rehabilitációja

A medencefenéki izomzat rehabilitációja három kezelési formát jelöl. Elsősorban stressz inkontinencia kezelésére javasolt, de késztetéses illetve kevert inkontinencia esetén is előnyt jelent, ha a záróizom-funkció jobb (lásd korábban).

A medencefenéki izomtorna-gyakorlatok (Kegel-gyakorlatok vagy más néven Pelvic Floor Muscle Exercise-PFME)) a periurethralis izomzat kontrakciós erejének javítása révén fokozzák a záróizom-apparátus nyugalmi és kontrakciós tónusát.

A hüvelyi súlytréning hüvelybe helyezett golyó vagy kúp alakú súlyok megtartásával próbálja fokozni a medencefenéki izomzat kontrakciós képességét.

A biofeedback gyakoraltok lényege, hogy a hólyag illetve a medencefenéki izomzat aktivitásásról (pl. a tornagyakorlatok során végzett kontrakciók erejéről) a beteg számára vizuális vagy auditív módon visszajelzést küldünk, mely mintegy pozitív megerősítés révén növeli a gyakorlatok hatékonyságát. A biofeedback a rosszul rögzült reflexek korrigálásában, illetve a tornagyakorlatok során a megfelelő izomcsoportok mozgatásának begyakorlásában is segít.

Nők enyhe vagy közepsúlyos stressz inkontinenciája esetén a medencefenéki izomtréninget „A” fokozatú javaslatként ajánlják. A PFME hatékonyságát a stressz inkontinencia kezelésében 1-es szintű tudományos bizonyítékok igazolják. Az izomtorna-gyakorlatok végzése esetén szignifikánsan jobb gyógyulási és javulási arányok észlelhetők, mint placebo mellett vagy a kezelés nélküli esetekben. A gyógyulási/javulási arány PFME után stressz inkontinenciában: 56-70%. Nincs bizonyíték arra, hogy a medencefenéki izomtorna-gyakorlatok hatékonyabbak lennének, ha a terápiát biofeedback kezeléssel kiegészítjük. Úgy tűnik, a biofeedback, nem a tornagyakorlatok hatékonyságát növeli, hanem a helyes technika elsajátításában segít. 1-es szintű bizonyítékok igazolják az „intenzív” PFME kezelés (többféle oktatási anyag, személyre szabott kezelés fizioterapeutával, rendszeres megerősítések) hatékonyabb voltát a „standard” terápiával szemben. Az izomtorna szerepe, más egyéb kezelési módokkal kiegészítve még nem bizonyított a stressz inkontinencia megelőzésében.

Ugyancsak 1-es evidencia szintek igazolták, hogy a hüvelyi súlytréning a stressz inkontinencia kezelésében sokkal effektívebb, mint a kezelés nélküli módszer. Hasonló bizonyíték szinten kimutatták, hogy a hüvelyi súly tréningnek a konvencionális medencefenéki izomtorna-gyakorlatokkal szemben semmilyen plusz hatása nincs. Emellett a hüvelyi súlyok alkalmazása kevésbé népszerű a hölgyek körében és sokan beszámoltak hüvelyi gyulladások, fájdalmak kialakulásáról.

V. Gondozás

8. Betegápolás, segédeszközök

Konzervatív, vagy műtéti úton nem kezelhető inkontinencia esetén, ha a hólyagban a hólyagkapacitás felét, de maximum 150 ml-t nem meghaladó retenciót észlelünk vizeletgyűjtő betétet javasolhatunk, illetve férfi beteg condom urinalt használhat. Neurogén hólyagműködés esetén, vagy ha a vizelettartási zavar ürítési zavarral párosul, az inkontinencia megelőzésére, illetve a nagyobb vizeletretentio lebocsátására intermittáló önkatéterezést javasolhatunk. Az intermittáló önkatéterezést vagy katéterezést (ápoló személyzet által) naponta 4-6 alkalommal kell végezni. Ügyelni kell arra, hogy a beteg naponta 2000 ml-nél több folyadékot lehetőleg ne fogyasszon és a katéterezések idejét, frekvenciáját úgy kell megválasztani, hogy az alkalmankénti vizeletcsapolás során a hólyagból ne kelljen egyszerre 500 ml-nél több vizeletet lebocsátani. Férfiaknál 12-14 Ch, nőknél 14-16 Ch méretű, hydrophil bevonatú katéterek használata javasolt. Helyes technika esetén „tiszta”, nem steril intermittáló katéterezés mellett a betegek harmadának vizelete konzekvensen steril, az esetek harmadában alkalmanként húgyúti fertőzés észlelhető, a betegek egyharmada pedig folyamatos húgyúti fertőzéssel küszködik. Ez utóbbi esetben a „tiszta” technikának a „steril” önkatéterezésre váltása javasolt. Az intermittáló önkatéterezés a neurogén eredetű hólyagfunkciózavarok bázisterápiája. Amennyiben az intermittáló önkatéterezés technikailag nem lehetséges, és jelentős vizeletresidumot észlelünk, akkor állandó hólyagkatéter fixálására kerülhet sor. Lehetőség szerint epicystostomiát létesítsünk, az állandó húgycsőkatéter behelyezése a lehető legrosszabb megoldás, több komplikációval (húgycsőgyulladás, húgycsőfekély és decubitus, epididymitis, prostatitis) jár, mint a suprapubicus katéter viselése. Ischuria paradoxa (túlfolyásos inkontinencia) esetén is a katéter behelyezés az első lépés. Tartós használatra férfiaknál 14, nőknél 16 Ch-es katétereket alkalmazzunk. Állandó katéterviselés mellett a bacteriuria és a pyuria nem elkerülhetők, ezért csak a tüneteket okozó húgyúti fertőzéseket kell kezelni. Idős, rossz általános állapotú, magas kockázatú betegek esetében javasolt a katétercserék alkalmával 3 napig adott célzott antibiotikum profilaxis. A naponkénti rendszeres katétertoalett (a meatus urethraenak és környékének dezinficiálása) elengedhetetlen. Rövid időtartamú, átmeneti katéterviselésre hagyományos, latex anyagú katétereket, tartós katéterviselés esetére 6-8 hetente cserélendő szilikon alapanyagú katétereket használunk. A bacteriuriát ezen katéterekkel sem tudjuk kivédeni, azonban az ezüsttel impregnált katéterek csökkenthetik a kórokozók elszaporodását. Lokálisan adott dezinficiensek csak átmenetileg csökkentik a bacteriuria mértékét. Katéter eltávolítása után célzott vizeletdezinficiálás javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalomjegyzék

A felhasznált irodalom és a tudományos bizonyítékok forrásai:

1. Banyó T és mtsai: A vizeletinkontinencia (Módszertani Levél), Magy Urol, 2004, 4:243-260.
2. Berghmans LC: Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized critical trials. BJU Int, 2000, 85 (3): 254-263.
3. Berghmans LC: Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized critical trials. BJU Int, 1998, 82 : 181-191.
4. Hannestad YS et al: A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norvegian EPINCONT study. J Clin Epidemiol, 3000, 53:1150.
5. International Continence Society. Third International Consultation on Incontinence, Monaco, June 26-29, 2005.
6. Maggi S: The impact of conseravtive management. Eur Urol Suppl.,2006, 5(16):860-862.
7. SIGN 2004. Management of urinary incontinence in primaríy care. www.sign.ac.uk.
8. Chapple at al.: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2005, 48:5-26.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a benignus prosztatahyperplasia kezeléséről

Készítette: *az Urológiai Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

A köztudatban az urológiához, az urológushoz kötődő leggyakoribb betegség a vizeletürítés zavara, amelyet különböző betegségek okoznak és amelynek összefoglaló elnevezése LUTS (lower urinary tract symptoms). A vizeletürítési zavarok leggyakoribb oka a benignus prosztatahyperplasia (BPH). A prosztata „megnagyobbodása" és a vizelési panaszok között szoros összefüggés nincs, sok esetben a normális prosztataméretnél alig nagyobb, tüneteket okozó betegség kezelésére kényszerülünk, ugyanakkor még 3-5-ször nagyobb prosztata sem okoz sok férfinál panaszt.
A klinikai BPH gyakori betegség. A 60. év körül a férfiak 60%-ának vannak tünetei. A BPH egy idővel progrediáló betegség. Rizikó faktorok a prosztata volumen, kor és a PSA-szint.
Szövettani BPH-ról-beszélünk 30-40 éves férfiak prosztatájának szövettani feldolgozása során észlelt sejtmegszaporodás esetében. Előfordulási gyakorisága életkorral növekszik, 90 éves korban 88%-ban látható mikroszkóp alatt BPH. Tapintható vagy képalkotó eljárással bizonyítható prosztatavolumen-növekedés a 6. évtizedben 20, 80 éveseknél több mint 40%-ban bizonyítható, egy részük tünetek nélkül. Tüneteket okozó BPH előfordulásának megítélése nehéz. Alkalmankénti egyszeri éjszakai vizelés incipiens BPH első tünete, de lehet, hogy nagyobb folyadékfogyasztással vagy felületes, rossz alvással függ össze. A gyakran idézett „Olmstead County"vizsgálatban 40 és 49 év közötti férfiak körében 14, a 70 év felettiekben 28%-ban észleltek obstruktív tüneteket. Egy Németországban végzett vizsgálat szerint az 50-80 éves férfiak 30%-ban említenek vizelési panaszokat. Magyarországon óvatos becslések szerint 300 ezer BPH-s beteggel kell számolni. A fent említett betegeknek csökkent a maximális vizeletáramlása, megjelent vagy növekedett a reziduális vizeletmennyisége; az előbb említett obstruktív tünetek mellett irritatív tünetei is vannak (pollakisuria, urgencia, nycturia) és növekedett a prosztatavolumenük (valamelyest vagy jelentősen). A betegség rizikófaktorairól keveset tudunk. A vizsgálatok eredményei egymásnak ellentmondóak, de a hypertonia és a diabetes kockázatnövelő szerepe valószínű. A tünetek értékelésére - az anamnézis felvételén kívül - legfontosabbak a validált kérdőívek, mint pl. az IPSS (International Prostate Symptoms Score).

Tünetek

Tárolási tünetek
- gyakori vizelés
- éjszakai vizelés
- sürgősségi panaszok
- sürgősségi inkontinencia

Vizelési tünetek:
- nehéz vizelés kezdés
- gyenge vizeletáramlás
- megszakadó vizelet
- visszamaradó vizeletérzés
- visszamaradó vizelet (residuum)

II. Diagnosztika

A diagnózis ma is fontos eleme a rectalis digitális vizsgálat, mellyel a prosztata nagyságát, PSA (prosztata specifikus antigén) meghatározás prosztatatumor gyanúja esetén indokolt.
A nemzetközi ajánlások a serum kreatinin mérését tartják fontosnak a laboratóriumi vizsgálatok közül. A vizelet labstix-szel a hematuriát, pyuriát és cukorürítést tudjuk diagnosztizálni (**Grade C, level IV**). Válogatott esetben PSA mérésre is szükség lehet (**Grade C, level IV**).
A képalkotó eljárások közül a prosztata ultrahang vizsgálata, és a hólyag reziduális vizelet vizsgálata elengedhetetlen. Ugyancsak minden betegnél szükséges uroflowmetriát végezni (**Grade B, Level III**). Ajánlott a felső üregrendszer, vesék ultrahang vizsgálata is.
A 24 órás vizelési napló olcsó, egyszerű és informatív.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Opcionális vizsgálatok
- Urographia
- Cystoscopia
- Urodinámiás vizsgálat

Differenciáldiagnosztika

Betegség	Leletek
Prosztatarák	Rectalis vizsgálat, PSA szint
Hólyagrák	Haematuria, pozitív citológia
Hólyagkő	Haematuria, ultrahang
Húgycsőszűkület	Jellemző koporsó alakú flow
Hólyagnyak szűkület	Korábbi invazív kezelés
Hólyagnyak dyssinergia	Kis prosztata, vizeléssel együttjáró panaszok
Prostatitis	Érzékeny prosztata
Overactive hólyag	Sürgősségi panaszok esetleg inkontinenciával

III. Terápia

A BPH-s beteg megfigyelése, követése vagy különböző típusú kezelése jól meghatározott. A kezelési elvek a standard vizsgálatok eredményein alapszanak, melyek a rectalis digitalis vizsgálat, az ultrahanggal végzett prosztata volumen-meghatározás, a vizeletáramlási mérés, az ugyancsak ultrahanggal végzett reziduális vizeletmennyiség-mérés és a nemzetközi tüneti pontszám (IPSS).

Betegmegfigyelés (watchful waiting) (Grade B, Level III)
Igen enyhe tünetek miatt a beteg gyógyszeres kezelése nem indokolt. Legfontosabbak a félévenként ismételendő vizsgálatok, amelyek jól összehasonlíthatók: a vizeletáramlás és a reziduális vizelet mérése. A rectalis digitalis vizsgálat a prosztatarák korai felfedezése miatt szükséges. Bizonyos életmódbeli változtatások, csökkentett esti folyadékfelvétel, csökkentett kávé-, teafogyasztás is mérsékelheti a tüneteket.

Növényi kivonatok
Bár hatásmechanizmusuk csak részben ismert, általában congestio-, ödéma- és gyulladáscsökkentő hatásuk révén az enyhe dysuriás panaszokat mérséklik. Mellékhatásuk elhanyagolható. Európában, főleg Németországban, de Franciaországban és Olaszországban is nagyon népszerűek és széles körben használatosak, USA-ban növekszik népszerűségük. Pygeum africanumnak lehet hatása a BPH-ra (**Grade C**).

Finasterid (S-alfa-reduktáz-gátló)
Számos vizsgálat bizonyította, hogy napi 5 mg finasterid néhány, általában 6 hónapos kezelés után 20-30%-kal csökkenti a prosztatavolument - ennek következtében csökkenti a reziduális vizelet mennyiségét, mérsékli a beteg panaszait, javítja az életminőségét (**Grade A, Level Ia**). Fontos tudni, hogy 50%-kal csökkenti a PSA (prosztataspedfikus antigén)- koncentrációt! Finasteriddel kezelt betegek PSA-szintjét kettővel kell szorozni, hogy a valós értéket ismerjük. A finasterid 40 g feletti prosztatavolumen felett indikált **(Grade C)**. Finasterid kezelés mellett csökken a műtéti rizikó és az akut vizeletretenció veszélye is. Legújabb vizsgálatok szerint alfa-receptor blokkolóval kombinált finasterid kezelés növeli a hatásosságot. BPH okozta haematuria esetén is előnyös. Mellékhatásai közül a csökkent libidó és az ejakulációs zavarok említendők.

Alfa-blokkolók
A trigonumon, a belső sphincterben található alfa-receptorok blokkolásával a prosztata-simaizom tónusának csökkenése érhető el. A sphincter internus ellazulása a hólyag tökéletesebb kiürülését, jobb vizeletáramlást eredményez (**Grade A, Level Ia)**. Az alfa-receptor gátlók, gyorsan, napok alatt hatnak. Rendszeres szedésükkel a teljes vizeletretenció valószínűsége csökken, ugyanakkor teljes vizeletretencióban alfa-receptor gátló terápia mellett esély van a katétertől való

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

megszabadulásra. Sikerrel alkalmazzák műtét utáni átmeneti ödéma, sphincterspasmus esetén is. A vizeletáramlás flow 25-30%-kal nő. Az alfa-receptor blokkolók közül benignus prosztatahyperplasiában alkalmazott gyógyszerszedés dózisa:

- alfuzosin: 5-10 mg
- doxazosin: 4 mg
- tamsulosin: 0,4 mg
- terazosin: 5-10 mg

Mellékhatásuk lehet az orthostaticus hypertonia. Kezelt, de kezeletlen hypertoniás betegekben is elővigyázatossággal alkalmazandóak, különösen idős betegek esetében. Retrograd ejakulációt is okozhatnak. Gondoljunk arra is, hogy ha alfa-receptor blokkolóra semmilyen javulást nem észlelünk, negatív rectalis tapintási lelet ellenére is, a betegnek prosztata-carcinomája van, Ilyen esetekben is javasolt a prosztataspecifikus antigén szérumszintjének vizsgálata.
5 alfa-reduktáz gátlók és alfa-blokkoló együttes alkalmazása hatásosabb, mint egy gyógyszer egyedül (**Grade B**).

Műtéti kezelés

A „gold standard" ma a prosztata *transurethralis reszekciója* (TUR) (**Grade A**). A hyperplasiás prosztataszövet körkörös reszekciója a colliculus seminalis és a belső sphincter között, oldalirányú kiterjedésben a prosztata „tokjáig" (ami nem a prosztata „tokja", hanem a centrális, hyperplasias zóna és a perifériás, az elvékonyodott eredeti prosztata határa). Bár a leggyakrabban végzett urológiai műtétek egyike, technikailag nem egyszerű, amit a morbiditása, a műtét után korai és késői szövődmények hosszú évek alatt nem csökkenő aránya bizonyít. A pars prostaticában lévő műtéti seb lassan hámosodik be, és míg ez hetek alatt meg nem történik, pyuria áll fenn, mely urgenciás, dysuriás panaszokat okoz, melyet a műtét után fellépő húgyúti infekció tovább fokoz. Nagyfokú vizeletretenció, hólyagkő, hólyagdivertikulum esetén műtét előtt is fennáll az infekció. Nem ritka a korai posztoperatív szakban az utóvérzés. Insufficiens mennyiségű szövet eltávolítását változatlan mértékű retenció, pollakisuria, dysuria követi. A transurethralis beavatkozások egyik késői szövődménye a húgycsőszűkület is. A legritkább, szinte jóvátehetetlen és kezelhetetlen szövődmény a külső sphincter sérülése miatt fellépő inkontinencia. A *transvesicalis prostatectomia* aránya jelentősen csökkent az utóbbi 30 évben. Nagy prosztatahyperplasia esetén előnyösebb egyben, nyílt műtéttel eltávolítani az adenomát. Az, hogy mi a kicsi vagy nagy, azt az operatőr reszekciós jártassága, műtéti gyakorlata dönti el. Itt az adenoma nagyobb valószínűséggel kerül teljes volumenében eltávolításra, mint TUR-nál. A fent leírt szövődmények egy része, infekció, szűkület, posztoperatív vérzés. Inkontinencia nyílt műtétnél is előfordulhat. Nagy kő vagy sok apró kő esetén a nyílt műtét indokolt. Mindkét műtéti típusnál az várható el, hogy a beteg jó sugárban, residuummentesen vizeljen és vizeletét akaratlagosan tudja üríteni, illetve tartani.

Alternatív műtétek
A *lézerkezelések* 10-15 éve ismertek. Négyféle lézertípust használnak: Nd:YAG, Holmium:YAG, KTP:YAG, dióda. Az energiát koagulációra vagy vaporizációra alkalmazhatják. Technikáját tekintve lehet úgynevezett side-firing vagy interstitialis. Ezek rutinszerű alkalmazása nem javasolt (**Grade A, Level Ib**). Magas ára miatt nem terjedt el, de a legfontosabb kritika, mint más alternatív megoldásoknál is, hogy nincs lehetőség anyagvételre, szövettani vizsgálatra. A *mikrohullám* (TUMT) terápia is évek óta alkalmazott és ismert. A készülék nagyon drága, szövődmény és sikertelen kezelés is előfordul. A leadott energia intenzitásától függően különböző technikai módozatai vannak. Csökkenti az irritatív tüneteket. (**Grade A**). Hosszú idejű eredmények még nem ismertek, rutin alkalmazása nem javasolt (**Grade A, Level Ib**). A legújabb módszer a *„transurethral high-intensity focused ultrasound"* (HIFU) alig van túl a kísérleti stádiumon. Csak a teljesség kedvéért említjük meg a prosztataspirálokat, melyeket gyógyszerre nem reagáló, műtétre társbetegségek miatt alkalmatlan betegeknek ajánljanak. Több fajtájuk van, az elsőt Fábián Kálmán magyar urológus fejlesztette ki Németországban.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

VI. Irodalom:

1. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996;48(3):398-405.
2. Boyle P, Roehrborn C, Marks L ym, et al. Early use of dutasteride arrests prostate growth, improves clinical parameters, and prevents complications in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol Suppl 2003;169:477.
3. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2004;46(4):488-94; discussion 495.
4. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996;335(8):533-9.
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349(25):2387-98.
6. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002;60(3):434-41.
7. Walsh PC. Treatment of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996;335(8):586-7.
8. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. What are the effects of medical treatments? Clin Evid 2005;13:1095-100.
9. Wilde MI, Goa KL. Finasteride: an update of its use in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Drugs 1999;57(4):557-81. [12 references]
10. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. CD001044. In: Cochrane Library [database online]. Issue 1. Oxford: Update Software; 1998
11. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. Public Health Nutrition 2000;3(4A):459-72.
12. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD002081.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a női stressz inkontinencia sebészi kezeléséről

Készítette: *az Urológiai Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

Definició: az inkontinencia akarattól független, objektíven kimutatható vizeletvesztés a húgycsövön keresztül, amely szociális és higiénes problémát okoz. Egyik főként nőknél előforduló formája a stressz inkontinencia.

Oka: a hólyagzáróizom működésének elégtelensége.
Ennek főbb formái:

- a húgycső és a hólyagnyak hypermobilitása, a medencefenéki izomzat és kötőszövet gyengesége (mellső hüvelyfal süllyedése-cystocele) miatt.

- a hólyag belső záróizmának gyengesége - neurológiai eltérések, korábbi műtétek, rtg. besugárzás, vagy ismeretlen ok miatt.

- kevert forma - az előző két ok egyaránt előfordulhat

Előfordulása: az inkontinens nőbetegek közel 50%-a számol be stressz jellegű vizeletvesztésről. Hazánkban ugyan nincsenek pontos statisztikai adatok az inkontinencia előfordulását illetően, de a nemzetközi statisztikák szerint a népességben a kortól függetlenül ez elérheti az 50%-ot is.
A stressz inkontinencia a menopausa utáni korcsoportban az inkontinencia fokától függetlenül minden 4. nőnél jelentkezhet. Sebészi kezelésre azonban csak a betegek egy harmadában van szükség.

Tünetek: fizikai aktivitásra, a hasi nyomás váratlan fokozódására (köhögés, nevetés, lépcsőre való fel vagy lelépés, futás, torna) jelentkezik a vizeletvesztés, a hólyagürítő izom (m. detrusor) összehúzódása nélkül. A vizeletvesztés foka a néhány csepptől a teljes hólyagkiürülésig előfordulhat.

II. Diagnosztika

1. Az anamnézis - inkontinenciára utaló panaszok, korábbi hasi, nőgyógyászati műtétek, szülések, menopausa, gyógyszerek (alfa receptor blokkolók), dohányzás, elhízás, székrekedés, húgyúti fertőzések, neurológiai eltérések előfordulásának felderítése.
A kérdőívek (pl. Gaudenz) hasznosak lehetnek az állapotfelmérésben, differenciáldiagnosztikában (stressz vagy urge inkontinencia?). Bizonytalan panaszok esetén a vizelési napló is hasznos lehet.

2. Fizikális vizsgálat

- a gát és a hüvely vizsgálata, a prolapsus felmérése.
- a descensus mértéke meghatározható:
  - I. fok. A cystocele ill. rectocele a hymen szintje felett
  - II. fok. A cystocele ill. rectocele a hymen szintjében
  - III. fok. A cystocele ill. rectocele a hymen szintje alatt
- a descensus és, a húgycső mobilitásának a mértékét Q tip. teszt is megmutatja: ha a húgycsőbe tett pálca 30 foknál jobban megemelkedik az urethra hypermobilitására utal.

A stressz inkontinencia fokának, súlyosságának meghatározása:
Stressz teszt- spontán, de legalább 150 ml-s hólyagtelődés mellett fekve és állva hasprés és köhögtetés mellett észlelhető-e vizeletvesztés.

- I. fok. Vizeletvesztés, köhögéskor, tüsszentéskor, emeléskor
- II. fok. Vizeletvesztés járáskor, felkeléskor
- III. fok. Vizeletvesztés fekvéskor

A pad (betét) teszt a vizeletvesztés quantitatív mérésére szolgál.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Urodinamikai vizsgálat - a hólyag vizelettartó és ürítő képességét méri fel.
Alkalmas az urge inkontinenciától való elkülönítésre, ill. a neurogén vizeletürítési és tartási zavar kizárására.
Pozitív stressz teszt esetén normális vizeletáramlási görbe és legalább 150 ml-s hólyagkapacitás mellett, reziduummentes ürítés után a stressz inkontinencia ténye valószínűsíthető.
Minden más esetben, különösen, ha a napi vizelések száma több mint 10 és a betegnél korábban vizeletinkontinencia miatt műtét volt, illetve neurológiai eltérés ténye áll fenn, a teljes urodinamikai vizsgálat (uroflow, cystometria, folyás/nyomás vizsgálat, vizeletvesztési nyomás vizsgálat, urethranyomás vizsgálat) elvégzése szükséges.
A vizeletvesztési nyomás vizsgálata alkalmas a húgycsőzároizomzat állapotának felmérésére és ezáltal a műtét irányának meghatározására.

Endoscopos vizsgálat - cystoscopia - infekció, vagy korábbi a hólyagon vagy környezetében végzett műtét esetén ajánlott.

III. Terápia

A stressz inkontinencia sebészi kezelése:

Sebészi kezelés ajánlott:
1. Korábbi konzervatív vagy gyógyszeres kezelésre nem javuló II-III fokú vizeletvesztés esetén.
2. Korábban végzett sikertelen műtéti megoldások után, amennyiben azt az urodinamikai vizsgálat indokolttá teszi

A műtéti kezelés célja az anatómiai helyzet valamint a záróizomfunkció helyreállítása.

A leggyakrabban alkalmazott műtéti megoldások értékelése a bizonyítékokon alapuló ajánlások szintjeinek ismertetésével.

I. Colporrhaphia anterior - mellső fali plasztika

A legrégebben, hazánkban talán ma is a leggyakrabban alkalmazott módszer. Az első leírók Kelly ill. Stoeckel voltak. A műtét lényege hogy a húgycső alatt összehúzzuk a gát harántcsíkolt izmait, a húgycsövet „alápárnázzuk".
A metanalyzisek során a kontinencia ráta 66-70% volt. A komplikációk 1%-ra voltak tehetők. A műtétek után „de novo" urge panaszok száma 6% volt. A 10 éves utánkövetés során a kontinens betegek száma 38% volt szemben a retropubikus M-M-K szuspenziós műtétekkel. A Nemzetközi Kontinencia Társaság (ICS) ajánlási szintje A fokozatú, míg evidencia szintje 1-s, vagyis az eljárás hatékonyságát elég sok hiteles bizonyíték támasztja alá és ezért az eljárást ajánlják ugyan, de annak figyelembe vételével hogy a vizsgálatok nem az utóbbi években történtek.. Nincsenek új adatok arra vonatkozólag, hogy ezt az ajánlást revideálni kellene.

II. Colposuspensió - Burch-féle műtét

A műtét lényege hogy suprapubikus feltárásból vagy laparoscoposan a paravaginális fasciába helyezett öltéssel a hüvelyt a húgycső alatt azt megemelve a ligamentum Cooperihez rögzítik. Ezáltal az anatómiai helyzet helyreáll, a cystocele megszűnik és a húgycső ellenállása is megnőhet. Az irodalomban több ezer beteg randomizált, kontrollált vizsgálatáról számolnak be. A kontinencia ráta átlagosan 30 hónapos megfigyelés (3 hó-15 év) mellett szubjektíve 78,4% , objektíve 85,5% volt. Jó eredményekről számoltak be, mint másodlagos műtétként végzett beavatkozás során is. 4 éves utánkövetés során a szubjektív javulás 71% volt, míg az objektív javulás 80%. Mások 15 éves megfigyelés után 93,7%-os objektív javulásról számoltak be. 3,5-6%-ban számoltak be a műtétek után vizelési nehézségről. A post operatív urge tünetek előfordulása 1-6% volt. Az ICS a feldolgozott irodalmi adatok alapján úgy véli, hogy a nyílt műtéttel végzett colposuspensió hatékony eljárás akár priméren akár secundéren végezzük. Annak ellenére, hogy vizelési nehézség, vizeletretenció, hólyagtúlműködés (OAB) és utero-vaginális prolapsus előfordulhat a műtét szövődményeként az evidencia szintje 1-s. A műtét sok bizonyíték alapján felállított ajánlási szintje A fokozatú.

A laparoscopos megoldás a második ezredforduló táján terjedt el. 5 kontrollált tanulmányban számoltak be az eredményességről, amely 6-18 hónap után 85-96%-os volt.
5 év után viszont csak 48% volt a gyógyulás. Az összesen 56 tanulmány eredményei elég szerteágazóak így a beavatkozás evidenciaszintje alacsony és a beavatkozást egyelőre az összefoglaló tanulmány nem ajánlja.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

III. Marshall-Marchetti - Krantz műtét

A retropubikus urethrasuspensió 1950-1990 között igen elterjedt beavatkozás volt. Hazánkban is sokan végezték. Az egyéni tapasztalatok, beszámolók jók voltak.
Miután azonban nagyobb beteganyagon csak szerzők számoltak be és kevés hosszú idejű utánvizsgálat történt, a viszonylag jó eredmények ellenére a bizonyítékok szintjén 3-s. Az ajánlások sorában C fokozatot kapott a beavatkozás, mert az osteitis pubis magas száma (2,5%) csökkenti a bizonyítékok szintjén az ajánlást.

IV. Tűvel végzett urethrasuspensiós műtétek (Pereyra, Stamey, Gittes)

A műtétek során az urethra mellett vezetnek be tartófonalakat, amelyeket a hasfali izom fasciája felett rögzítettek, esetenként a módszertől függően a symphisishez. Hazánkban is végezték ezeket a műtéteket, de inkább csak egyéni megfigyelések voltak, amelyek jó eredményességről de kevésbé jó késői tapasztalatokról számoltak be. A viszonylag kevés beszámoló a nemzetközi irodalomban azt bizonyította, hogy az ilyen suspensiók eredményessége rosszabb, mint a nyílt (Burch) műtéteké A csonthoz való rögzítést használó módszerek pedig magas komplikáció aránnyal bírtak. Így az ICS összességében e módszereket nem ajánlja

V. A szalagműtétek

A szalagműtétek már a 20. század elején megjelentek a női vizeletinkontinencia kezelésében. Az eljárás lényege hogy a húgycső alatt 1-2 cm-s, különféle anyagokból készült szalagot helyezünk be, amely alátámasztja esetenként összeszorítja a húgycsövet és ezáltal akadályozza meg a hasi nyomásfokozódáskor a stressz jellegű vizeletvesztést.
A műtétek nagyon sok típusa ismeretes. Ezek különbözhetnek a szalagok anyagát illetően
- autológ graft - a beteg saját izom, fascia darabja
- allograft - cadaverből nyert és speciálisan feldolgozott anyag Pl. dura máter
- xenograft - állatból nyert és speciálisan feldolgozott anyag pl. disznó vékonybelének submucosája

E módszert hazánkban is alkalmazták, az utóbbi 4-5 évben beszámoló közlemény vagy szóbeli közlés nem történt a női stressz inkontinencia kezelésében történt alkalmazásról.
A nemzetközi irodalomban számos közlemény jelent meg és ezek értékelés során az autológ szalagokat, az allograftokat és a xenograft szalagokat a bizonyítékok szintjén 3, 4 -s fokozatra értékeli. Az autológ szalagok használata ad hosszútávon jó eredményeket ezért használatukat B szinten szerepel az ajánlásokban.

VI. Feszülésmentes szalagműtétek (Tension Free Vaginal Tape - TVT)

A módszer 1996 óta ismeretes a szakirodalomban. Használata gyorsan átment a gyakorlatba és az eltelt 10 évben különféle kisebb módosításokkal végzett variációja a női stressz inkontinencia leggyakrabban alkalmazott módszere lett. A lényege, hogy hüvelyi feltárásból a húgycső alá feszülésmentesen szalagot helyezünk, amely a ligamentum pubouretrálét helyettesítve teszi lehetővé a kontinenciát. Ebben az esetben is többféle anyagú szalag használatos (többnyire valamilyen polipropilénből készült hálószerű szalag). A bevezetéshez is több eszköz használatos (speciális kanyarulatú tűk) valamint a cystoscopia elengedhetetlen része a hólyagsérülés elkerülésének.
Ezidáig több mint 220 közlemény jelent meg a módszerről. 2 éve utánkövetés 3 random módszert felhasználó közleményben jelent meg, amelyek hasonló eredményességről számoltak be, mint a colposuepnsiós műtétek (1-s, 2-s evidenciaszint). Egy randomizált és egy nyílt tanulmány mutatott ki a laparoscopos colposuspensióhoz hasonló eredményt (1-s, 2-s evidenciaszint). Széles részvétellel végzett cohort vizsgálat és 7 éves prospektív értékelés szerint a gyógyult betegek száma 81%, a javult állapotot mutató betegek száma 94% volt.
Ezek alapján a 2-s bizonyíték szinten a módszer végzése ajánlott.

VII. Periurethrális párnaképzés

A módszer szintén több évtizedes múltra tekint vissza. Lényege hogy a hólyagnyak köré, vagy belülről a húgycső felől vagy kívülről a húgycső mellett különféle gélszerű anyagot fecskendezünk be, amely rugalmas ellenállást képezve hozza létre a kontinenciát.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az anyag lehet glutáraldehiddel kezelt kollagén, teflon, silicon tartalmú. Ezek más-más tulajdonsággal bírnak, a szöveti kompatibilitást, a migrációt, a rtg. áteresztőképességet, keménységet, biztonságosságot illetően. Ideális anyagot még nem sikerült előállítani.
Használatuk többnyire csak a záróizomelégtelenség kezelésére szolgál, de néhány tanulmány urethra hypermobilitás esetén is jó eredményekről számolt be.
Mindössze harminc közlemény ismert és így csak 4-s evidenciaszintet ér el miután nincs releváns randomizált klinikai tanulmány. Az ajánlási szintje pedig C vagyis opcionálisan alkalmazható különösen urodinamikailag igazolt záróizom-elégtelenségben kis morbiditási rátája és alacsony hosszú távú eredmény hiányában.

VIII. Műsphincter

Már több évtizede használt módszer. Lényege hogy a hátsó húgycső köré felfújható silicon mandzsetta kerül, amelyet nőknél az alhas bőre alá ültetett szelep és pumparendszerrel lehet zárni és nyitni. Nőknél elvétve kerül alkalmazásra, hiszen a korábban leírt módszerekkel a nők stressz inkontinenciája majdnem 100%-ban gyógyítható. Evidencia szintje 2-3-as, ajánlása B fokozatú.

Összefoglalás

A nők stressz inkontinenciájának sebészi kezelésében következő ajánlások fogadhatók el:

Urodinamikailag igazolt záróizom elégtelenség (intrinsic sphincter defficiency - ISD)
- TVT
- Hagyományos szalagplasztikák
- Periurethrális párnaképző műtétek

Urethra hypermobilitás (mellső fali süllyedés) + urodinamikailag igazolt záróizom elégtelenség (VLPP kisebb, mint 60 vízcm)
- TVT + mellső fali plasztika (colporrhaphia anterior)

Urethra hypermobilitás (mellső fali süllyedés) + kielégítő záróizomműködés (VLPP több mint, 60 vizcm)
- Colposuspensió (Burch műtét)

Recidív stressz inkontinencia: az urodinamikai vizsgálattól és a mellső fali süllyedéstől függően
- ismételt TVT, vagy colposuspensió
- műsphincter

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. www. ICS org.- ICI Book, Incontinence volume 2. Managament 2005
2. Inkontinencia - diagnosztika, terápia, rehabilitáció, Medicina Könyvkiadó Rt.,Budapest,2006
3. Urinary incontinence , szerk: Pat D.O,Donnel, Mosby 1997
4. www. Iuga org.- Incontinence

A szakmai protokoll érvényessége 2010. december 31.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Az Egészségügyi Minisztérium
s z a k m a i p r o t o k o l l j a
a férfiak merevedési zavarairól, potenciazavarokról, erektilis diszfunkcióról (ED)

Készítette: *az Urológiai Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

Definíció

Merevedési zavarról, potenciazavarról, erekciós zavarról erektilis diszfunkcióról beszélünk a kielégítő szexuális aktivitáshoz szükséges merevedés elérésére és/vagy fenntartására való, tartósan fennálló képtelenség esetén**.** A legszélesebb szakmai konszenzus alapján, nemzetközileg elfogadott és a napi klinikai gyakorlatban valamint kutatási munkákban alkalmazott meghatározás. **(1)**
A krónikusan - legalább 3-6 hónapon keresztül fennálló tartós problémákat soroljuk ide és nem az átmeneti vagy alkalmi - valószínűleg minden férfi életben előforduló - sikertelenséget. A közismertebb, de negatív kicsengésű impotencia kifejezés a merevedési zavarok legsúlyosabb formáját jelöli, amikor merevedést semmilyen körülmények között nem tapasztal a beteg. Magyar nyelven a **merevedési zavar** kifejezés, rövidítve **MZ**, orvosi nyelven, pedig a latinos vagy angolszász forma az **erektilis diszfunkció**, röviden **ED** használata ajánlott.

Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Az erektilis diszfunkció a férfiak szexuális életének leggyakoribb zavara. Az ED jelentőségét egyrészről gyakori előfordulása valamint magánéleti és társadalmi-szociális kihatásai adják. Az ED igen ritkán elsődleges betegség, hanem legtöbbször következmény! Az esetek döntő többségében vagy szív-érrendszeri betegség (pl. érelmeszesedés, atherosclerosis) vagy anyagcsere betegség (pl. cukorbetegség) következtében jelentkezik de akár lelki betegség (pl. depresszió) vagy szorongás is állhat a háttérben. Az ED ezen betegségek egyik korai vagy első tünete lehet, így lehetőséget nyújt ezen betegségek korai felismerésére és kezelésre. Az ED a betegek, a házastársak és közvetve a család életminőségét rendkívül erősen befolyásoló tényező, kezelésével a betegek és a környezetükben élők életminősége és jólétérzése igen hatékonyan javítható.

A betegség leírása

Érintett szervrendszerek

Külső nemi szervek, szív és érrendszer, neuro-endokrin rendszer, psyche

Genetikai háttér

Merevedési zavart okozó vagy arra hajlamosító genetikai eltérés/betegség jelenleg nem ismert. A merevedési zavarok kezelésre alkalmas génterápiás eljárások klinikai kipróbálása megkezdődött, de a gyakorlati alkalmazása csak a jövőben várható. **[4D] (2)**

Incidencia/prevalencia/morbiditás/mortalitás

Az epidemiológiai vizsgálatok világszerte igazolták az ED magas incidenciáját és prevalenciáját**.** Az Egyesült Államokban 34 millióra teszik az ED-s férfiak számát. A legismertebb vizsgálat az ún. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) szerint, véletlenszerűen kiválasztott, 40 és 70 közötti életkorú, 1290 férfi egészségügyi adatainak feldolgozása során megállapították hogy a megkérdezettek 52%-nak volt valamilyen fokú merevedési zavara. **[1] (3)** Európai felmérés szerint (az ún. kölni vizsgálat) 30 és 80 év közöttieknél az ED 19,2% -ban fordult elő. **[1](4)**. Az MMAS vizsgálat adatai alapján az ED incidenciája 26 új eset/1000 férfi/év volt. **[1] (5)** Braziliában végzett széleskörű populációs felmérés ennél 2,5-szer nagyobb incidenciát állapított meg, 66 új eset/1000 férfi/év. **[1] (6)** Magyarországon 2002-ben végzett felmérés szerint állandó merevedési zavar a magyar férfiak 10%-át érinti és további 18% tapasztal átmeneti zavarokat. Ez tehát azt jelenti, hogy kb. 350-400 000 férfi lehet érintett. A 2001-ben elvégzett (un. EPOS) vizsgálat három betegcsoportot vizsgált, összesen 4000 beteg bevonásával. Diabeteszeseknél 60%-os, a hypertoniás betegeknél 44,3%-os, az urológiai betegeknél pedig 50%-os volt az ED gyakorisága. A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján végzett kérdőíves felmérés szerint az urológiai betegek között az ED előfordulása 77%-osnak bizonyult. A prognózisok szerint az ED-s betegek száma világszerte emelkedik, becslés szerint 2025-re 322 millió várható.

Jellemző életkor

Az epidemiológiai vizsgálatok fenti eredményei bizonyítják hogy a merevedési zavarok az idős és idősödő férfiak betegsége döntően. Az ED-ben szenvedő betegek többsége idősödő és számos rizikófaktort vagy társbetegséget viselő férfi. A merevedési zavar legfontosabb rizikófaktorai az életkor és az idős korban gyakoribbá váló idült betegségek. **[1]**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Jellemző nem

A betegség természetszerűleg a férfiak betegsége. Megjegyzést érdemel azonban, hogy a probléma a párkapcsolatot érinti ezért a partner bevonása a betegség ellátásában igen fontos. Amennyiben mód és lehetőség van rá, az első vizsgálaton a férfibeteggel együtt a szexuális partner is legyen jelen. A női szexuális zavarok szintén hozzájárulhatnak a férfiak erektilis diszfunkciójának kialakulásában ezért ezek vizsgálatával, diferenciál diagnosztikai célú tisztázásával hozzájárulhatunk a férfiak betegségének ellátásához.

Gyakori társbetegségek

A merevedési zavarok előfordulnak hypertoniásoknál, diszlipidaemiás betegeknél, cukorbetegeknél, depressziós betegeknél, ischaemiás szívbetegségben szenvedőknél, koszorúér betegeknél és perifériás érszűkületben szenvedőknél is. Az ED leggyakoribb szervi oka érbetegség, melyhez hypertonia, hyperlipidaemia, cukorbetegség társul, míg a lelki eredetű ED hátterében leggyakrabban depresszió húzódik meg. Az ED és a kardiovaszkuláris betegségek, a cukorbetegség és a depresszió rizikófaktoraik alapján átfedést mutatnak, közös kóreredetűek. Az egyik legnagyobb epidemiológiai vizsgálatban a hypertonia, a hyperlipidaemia, a cukorbetegség és a depresszió előfordulását, prevalenciáját vizsgálták erektilis diszfunkciós szenvedő férfiak körében és egy nemzeti egészségmegőrzési program tagjainak adatbázisából 272 325 merevedési zavarban szenvedő férfi adatait feldolgozva a betegek 68%-nál legalább egy társbetegség megállapítható volt! A hypertonia előfordulása 41,2%, a hyperlipidaema 41,8%, a cukorbetegség 19,7% és a depresszió pedig 11,9% volt. Összességében megállapítható hogy a vizsgált betegségek prevalenciája magas, tehát gyakoriak ED-s betegeknél. Az 50 év feletti ED-s betegeket vizsgálva a betegek 80%-ánál tudtak legalább egy társbetegséget azonosítani, 2 vagy több társbetegség is gyakori volt, 23,9%-nál fordult elő a hypertonia és hyperlipidaemia együttesen, 12,8%-nál hypertonia és és cukorbetegség, 11,5%-nál hyperlipidaemia és cukorbetegség, mindhárom pedig 8,2%-nál. Az 50 év feletti ED-s férfiaknál igen nagy a valószínűsége legalább egy a társbetegségnek, ezért amennyiben még nem ismert keresni, szűrni kell! **[1] (7)**

A merevedési zavarok okai (etiológia)

Az erekciót szabályozó biokémiai és molekuláris biológiai mechanizmusok és a folyamatokat befolyásoló kórképek megismerésével ma úgy gondoljuk, hogy az esetek többsége kardiovaszkuláris vagy anyagcsere betegség talaján kialakult organikus eredetű ED, következményes psychés elemekkel, tehát kevert etiológiájú és multikauzális. A betegek többsége idősödő és számos rizikófaktort vagy társbetegséget viselő férfi. A merevedési zavar legfontosabb rizikófaktorai az életkor és az idült betegségek. Leggyakrabban ezen idült betegségek következtében létrejött irreverzibilis egészségkárosodás miatt jelentkezik. Az ED első panaszként jelentkezhet a szervezet általános betegsége, tehát a rizikóbetegségek következtében, látens kardiovaszkuláris betegségek indikátora lehet!

Az ED okai:

Psychogen eredet
- depresszió, szorongás, párkapcsolati problémák, psychiatriai betegségek, szociokulturális tényezők stb.

Organikus eredet
- Vaszkuláris (hemodinamikai, artériás, vénás, kavernózus)

kardiovaszkuláris betegségek (endothel diszfunkció, érfalkeményedés, érfalmeszesedés, érszűkület, hypertonia, diabetes mellitus okozta angiopathia, hiperlipidaemia,) kórosan fokozott vénás elfolyás („vénás szökés”), radikális kismedencei műtétek okozta vérellátási zavar, dohányzás okozta érkárosodás,
- Neurogén

diabeteses neuropathia, kismedencei radikális műtétek okozta idegkárosodás-sérülés (radikális prosztatektómia, proktokolektomia), trauma (gerinc, kismedence), cerebrovaszkuláris történesek/betegségek (agyvérzés), sclerosis multiplex, discus hernia, központi idegrendszeri tumorok, polyneuropathia,alkoholizmus
- Anatómiai/strukturális okok

induratio penis plastica (IPP-Peyronie betegség), kongenitális vagy szerzett hímvesszőgörbület, hypospadiasis/epispadiasis, mikropenis, penis fraktúra,
- Endokrin

androgénhiány, hypogonadizmus, férfi klimax, hyperprolactinaemia, pajzsmirigy funkciózavarai, Cushing kór
- Gyógyszerek nem kívánt hatásaként jelentkező

antihypertenziv szerek (béta blokkolók, diuretikumok) antidepresszánsok
ulcus ellenes szerek, H2 antagonisták, antiandrogének, kábítószerek

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

II. Diagnózis

Diagnosztikus algoritmusok

Az ED egyszerűsített diagnosztikus algoritmusa („basic work-up") az Európai Urológus Társaság protokolljának ajánlása alapján **[1A] (8)**

A beteg ED-t panaszol?

Anamnézis felvétele (általános és szexuális anamnézis) kérdőív kitöltése: EFNM vagy MMM
- Egyéb szexuális panaszok, diszfunkció tisztázása
- ED-t okozó ismert betegségek megállapítása
- Megváltoztatható rizikótényezők felmérése
- Psychoszexuális állapot megitélése

Fizikális vizsgálat elvégzése
- Hímvesző vizsgálata
- Prosztata vizsgálata
- Hypogonadizmusra utaló tünetek vizsgálata
- Szív-érrendszeri és neurológiai tünetek vizsgálata

Laboratóriumi vizsgálatok
- Vércukor
- Tesztoszteron- reggeli össz vagy ha lehetséges szabad tesztoszteron

Anamnézis

Az általános anamnézisben rögzíteni kell a beteg életkorát, az ED jelentkezésének időpontját körülményeit és fennállásának időtartamát. Fel kell sorolni az ismert betegségeket, műtéteket, amelyek a betegnél történtek, a rendszeresen szedett gyógyszereket, a gyógyszerek esetleges mellékhatásait. Ezen kívül az urológiai előzmények (vizelési panaszok, prosztata bántalmak kezelése, urológiai beavatkozások műtétek) rögzítése szükséges. Szív-érrendszeri állapotra vonatkozó kérdéseket is fel kell tenni (mellkasi fájdalom, diszpnoe, lábdagadás, fáradékonyság, palpitáció). A testsúly jelentős változásairól, hízásról-fogyásról megkérdezzük a beteget. Életvitellel kapcsolatos kérdések: foglalkozás (munkahelyi - foglalkozási ártalmak, munkahelyi-lakóhelyi-otthoni stressz, testmozgás-sport, élvezeti szerek - alkoholfogyasztás mértéke (Mióta? Mennyit?) és dohányzás valamint annak mértéke (Mióta? Mennyit?) esetleges kábítószerfogyasztás.
A célzott szexuális anamnézisben nagyon fontos megkérdezni a betegtől a reggeli, hajnali erekciók jelentkezését, rendszerességét. A szexuálpsychológiai kérdések a partnerkapcsolat problémáit, teljesítőképességi, szituatív zavarokat és egyéb psychogen faktorokat tárhat fel és tisztán psychogen ED-s esetekben oki psychoterápia javasolható. Kérdéseket kell feltenni a nemi vágy esetleges csökkenésére, közösülés során jelentkező fájdalmakra, a magömléssel kapcsolatos eltérésekre vagy az orgazmus zavaraira.
A merevedési zavar objektívebb felmérésére kérdőívek alkalmazása javasolt. A kérdőívek segítségével panaszok súlyossága számszerűsíthető és a kezelés eredményessége ellenőrizhető. A beteg intellekutásától függően a kérdőívet kitöltheti a beteg saját maga de segítségképpen az orvos is felteheti a kérdéseket és a válaszokat értékelheti beszámozhatja. Magyar nyelvű validált kérdőívek állnak rendelkezésre. A 15 kérdéses EFNM (Erektilis Funkció Nemzetközi Mutatója) kérdőív **[1A] (9)** vagy ennek rövidített változata, célzottan az erekciós képességet felmérő az 5 kérdéses MMM (Merevedés Minőségi Mutatója) kérdőív. **[1A] (10)** A legújabb kérdőív a 25 kérdésből álló MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) gyakorlati alkalmazása még nem vált általánossá. **[1A] (11)**

Fizikális vizsgálatok

A férfi alkatának vizsgálata, a másodlagos nemi jelleg vizsgálata (masculin, obesitas, hypogonadizmus jelei?), az emlők vizsgálata (gynecomastia, tumor?)
A külső genitáliák vizsgálata során, a hímvessző vizsgálata (phimosis, deformitások, fibrosis, induratio, görbület?) a herék turgorának volumenének vizsgálata (atrophia, hypoplasia, hypogonadizmus, tumor?)
A rektalis digitális vizsgálat során a prosztata vizsgálata (megnagyobbodás, malignitás gyanúja?)
A perifériás erek, artériák tapintása (érszűkület?), szív-érrendszeri tünetek vizsgálata (oedema, ritmuszavar, hepatosplenomegalia)
Testmagasság-testsúly rögzítése/mérése, testtömegindex (BMI) meghatározása ajánlott.
Vérnyomás-pulzus mérése, ha a beteg nem jár családorvosához és otthon sem méri.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikus vizsgálatok
Az alapvizsgálat - minden ED-s betegnél elvégzendő, szakorvos és nem szakorvos családorvos is elvégezheti - a következőkből áll:
A részletes **anamnézis** (lehetőség szerint a szexuális partner bevonásával)
A **fizikális vizsgálat**
Laboratóriumi vizsgálatok közül merevedési zavar esetén javasolt: vérkép, vese és májfunkció, vércukor, koleszterin és triglicerid, hormonszintek közül össztesztoszteron, lehetőség szerint szabad tesztoszteron, prolactin, pajzsmirigy funkció (TSH vagy szabad thyroxin), és indokolt esetben a beteg kora valamint a rektális tapintási lelet alapján prosztata specifikus antigén (PSA) meghatározása.

Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Az alapvizsgálat eredményeit értékelve döntünk arról, hogy szükség van-e további speciális vizsgálatokra. Ezek a speciális vizsgálatok csak szakorvosi javallattal, szakorvos által végezhetők bizonyos válogatott esetekben.

Az **éjszakai merevedés vizsgálatával**, az organikus és psychogen merevedési zavarokat differenciálhatjuk kérdéses esetekben. **[3C] (12)** A gyakorlatban legtöbbször elegendőek az anamnesztikus adatok, a beteg által tapasztalt és elmondott éjszakai vagy hajnali erekciókra kérdezünk rá. A módszer lehet éjszakára a hímvesszőre felhelyezett és erekcióra szakadó gyűrű. Ha bizonytalan az eredmény műszeres vizsgálat javasolt.

Műszeres rigiditás vizsgálatok. A műszeres vizsgálat szükséges lehet fiatal, bizonytalan eredetű ED-s betegeknél, összetett psychiatriai esetekben vagy igazságügyi orvostani okokból is. A hímvessző erekció során jelentkező keménységének rigiditásának műszeres vizsgálata elvégezhető az axiális rigiditást, a bicsaklási erőt vizsgáló digitális inflexiós rigidométerrel rövidítve ún. DGI készülékkel vagy egy speciális számítógéppel összekötött műszerrel a radiális rigiditást folyamatosan regisztráló ún. RigiScan készülékkel. Az axiális rigiditás, a tengelyirányú tartás, az erekció minőségének legfontosabb jelzője, a hímvessző penetrációs képességének legjobb mutatója. A Rigiscan készülék a hímvesszőre helyezett gyűrű segítségével a hímvessző keménységének, rigiditásának kvantitatív mérésére szolgál. Nem született konszenzus abban a tekintetben, hogy milyen időtartamú és milyen keménységű hímvesszőnél állapíthatunk meg normál erekciót. Vitatott az is, hogy a Rigiscan által mért radiális rigiditás mellett az axiális rigiditás mérése is szükséges-e? A műszeres rigiditásvizsgálatok értékes objektiv és nem invaziv vizsgálati módszerek, de a napi rutin gyakorlatban nem alkalmazzuk őket, mivel a betegek által otthonukban vezetett naplómódszerek alkalmasak a rigiditás és az azzal való megelégedettség felmérésére és ez elegendő a terápiás döntésekhez. A műszeres rigiditás vizsgálatok járóbetegként is elvégezhetőek de elsősorban klinikai vagy országos centrumokban javasolt fekvőbetegként elvégzésük válogatott esetekben**. [3C] (12)**

Szexuálpsychológiai, esetleg psychiátriai szakorvosi vizsgálat javasolt, ha az alapvizsgálatok eredményei egyértelműen lelki eredetű ED-re utalnak és nincsenek organikus eredetre utaló rizikófaktorok. Elsősorban a szexuális zavarok ellátása, a párterápiák területén jártas szexuálpszichológusok segítsége hatékony. **[1A](8, 13)**

Intrakavernózus injekciós vizsgálat, injekciós tesztelés. A magyar származású Ronald Virág fedezte fel Párizsban 1982-ben, hogy a barlangos testbe adott papaverin merevedést vált ki. **[2] (14)** Az invazív, de mégis egyszerű módszerrel művi erekció hozható létre. A hímvesszőt ellátó artériák tágulékonysága, a barlangos testek relaxációs képessége, a veno-okkluziv zárómechanizmus épsége vizsgálható, a vasculáris és psychogén-neurogén zavarok differenciálhatók. A teszt járóbetegként a szakrendelőben elvégezhető. Az injekciós vizsgálatot akkor javasoljuk, ha a betegnél a foszfodieszteráz bénító tabletták (sildenafil,tadalafil, vardenafil) nem hatékonyak vagy ellenjavalltak és a beteget a PDE5 gátló kezelésre nem reagálónak minősítjük. A vizsgálathoz elsősorban prosztaglandin tartalmú (PGE1, alprostadil) injekció javasolt, de használhatunk papaverint és phentolamint kombinációban. Pozitív teszt esetén öninjekciós intrakavernózus terápia alkalmazható. Az injekciós vizsgálatot kérheti a beteg is amennyiben a tabletták hatásával nem elégedett és az öninjekciós kezelést szeretné alkalmazni. [**2B] (15)**

Az intrakavernózusan adott értágító injekció után **Színes Doppler Duplex Ultrahang (pharmacodoppler)** végezhető. A hímvessző vérellátásában bekövetkező hemodinamikai változások vizsgálatára alkalmas legkorszerűbb és legkevésbé invazív módszer. A két artéria profunda penisről rögzített dopplergörbe alapján, következtethetünk arra, hogy artériás be áramlási zavarról, érszűkületről vagy a veno-okkluzionak az elégtelenségéről van-e szó. Egyidejűleg a hímvessző, a hímvessző és a barlangos testek morfológiai épsége is vizsgálható, induratio penis plastica (IPP) okozta hegesedések, plakkok és következményes görbület tisztázható. **[2B] (16)**

Kavernozometria és kavernozográfia - a veno-okkluziv mechanizmus elégtelenségének, a kórosan fokozott vénás elfolyás bizonyítására és az elfolyás helyének kimutatására végzett invazív Rtg vizsgálat. A kavernozometria vagy más szóval

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

kavernozodinámiás vizsgálat a barlangos testek értágító injekció hatása alatti ún. nyomás-áramlás típusú dinamikai tesztelése. Válogatott esetekben, ritkán végzett vizsgálatok, érműtéti javallat mérlegelésére, klinikai centrumokban.

Angiográfia, arteriográfia - ritkán végzett, invazív, műtétnek minősülő diagnosztikus beavatkozás. A színes Doppler technika háttérbe szorította az artériás beáramlási zavar vizsgálatában. Kizárólag arterializációs műtétek, revaszkularizációs beavatkozás mérlegelése esetén javallt. Ilyen esetek igen ritkák, csak fiatal betegek traumás sérülése következtében kialakult vérellátási zavar műtéti helyreállítása előtt javasolt elvégzése. **[1A] (8)**

Diferenciál diagnosztika

A differenciáldiagnosztika során a legfontosabb kérdés, hogy döntően lelki vagy szervi eredetű-e a zavar. A szexuális diszfunkciót okozó egyéb okokat is tisztáznunk kell, mint: libidocsökkenés, fájdalmas közösülés, korai magömlés, retrográd ejakuláció vagy az orgazmus zavarai.

A merevedési zavarok primér differenciáldiagnosztikája

Psychogen eredetre utal	Szervi eredetre utal
- hirtelen alakul ki	- fokozatosan alakul ki
- partnerkapcsolati zavarok	- stabil, megértő partnerkapcsolat
- szituációtól függő	- állandósuló probléma
- hajnali merevedés van	- hajnali merevedés nincs.
- fiatalabb életkor	- magasabb életkor
- orgazmus, ejakuláció gyakran zavart,	- orgazmus,ejakuláció képesség megtartott
- rizikóbetegségek nincsenek	- rizikóbetegségek jelen vannak

A vizsgálatok célja az ED okainak megállapítása, a gyógyítható kórformák és a még nem ismert rizikóbetegségek felismerése. Fontos a merevedési zavar súlyosságának megállapítása, a beteg általános állapotának, igényeinek, felmérése. A beteget és lehetőség szerét partnerét tájékoztatni kell a lehetséges kezelési lehetőségekről, azok kockázatairól, lehetséges mellékhatásairól és nem utolsósorban anyagi vonzatairól. Magyarországon az ED kezelésére alkalmazott gyógyszereket - kevés kivételtől eltekintve - a társadalombiztosítás jelenleg nem finanszírozza, a költségek a betegeket terhelik.
Merevedési zavar leggyakrabban idült betegség (pl. cukorbetegség), gyógyszerszedés (pl. magas vérnyomás), életviteli vagy káros szenvedély (pl. stressz, dohányzás) következtében létrejött irreverzibilis egészségkárosodás miatt jelentkezik, ami legtöbbször az alapvizsgálatokkal tisztázható és peroralis gyógyszerekkel kezelhető. Részletes kivizsgálásra és invazív speciális vizsgálatokra a betegek döntő többségénél nincs szükség! Ezt nevezzük a merevedési zavarok célorientált diagnosztikájának. **[1A] (17)**

III. Kezelés

A merevedési zavar legtöbbször nem gyógyítható meg, de minden esetben kezelhető a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek valamelyikével. A beteg-orvos kapcsolat minősége, a kommunikáció szintje, a beteg intellektusa fontos szerepet játszik a lehetséges kezelési lehetőségek megismerésében és a realitások elfogadásában. Oki kezelés csak a tisztán psychés eredetű esetekben vagy tisztán androgénhiányon alapuló ED-ben vagy fiatal betegeknél artériás vérellátási zavar következtében kialakult ED-ben lehetséges. **[1A] (8)**

A merevedési zavarok kezelését feloszthatjuk invaziv és non-invaziv lehetőségekre

A merevedési zavarok kezelése

Non-invaziv kezelés
- Rizikófaktorok eliminálása gyógyszerváltás, életmódváltás,
- Konzultáció, psychoterápia, szexterápia, párterápia
- Szájon át adható gyógyszerek
- Vákuum eszköz alkalmazása

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Invaziv kezelés
- Intrakavernózus injekciós terápia, öninjekciózás
- Intraurethralis prosztaglandin (alprostadil)
- Sebészi kezelés
  Kórosan fokozott vénás szökés műtétei
  Revaszkularizáció, arterializációs műtétek
  Penis protézis implantáció

Nem gyógyszeres kezelés

Rizikófaktorok eliminálása gyógyszerváltás, életmódváltás
Az ED kialakulásában, rizikóbetegségeiben igen jelentős szerepet játszik a mozgásszegény életmód, az étrend, az elhízás, a kóros mértékű és állandósuló stressz, a dohányzás, alkoholizmus, a rendezetlen életvitel, gyógyszerek (pl. nyugtatók altatók) túlzott fogyasztása. Az ED kezelésében kulcsfontosságú az életmódváltás, több mozgás, több sport, munkahelyi és magánéleti stressz csökkentése, dohányzás abbahagyása, alkoholfogyasztás csökkentése, párkapcsolat rendezése. Orvosi feladat - elsősorban családorvosi - a szedett gyógyszerek optimalizálása, csökkentése, gyógyszerváltás, kardiovaszkuláris rizikóbecslés alapján és az egészségesebb életvitelre való ösztönzés. A szexuális aktus jelentős fizikai terhelést jelent ezért az ED kezelése előtt a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő instabil betegek kardiológiai vizsgálata szükséges. **[1A] (18)**

Psychoterápia
A tisztán psychogen merevedési zavarok kezelésére vagy bármely páciensnél adjuváns kezelésként. Gyakorlott szexuálpszichológus vagy a szexuális zavarok kezelésében jártas psychiáter szükséges az eredményes kezeléshez. A gyógyszeres kezelés ma már gyakran kiegészíti a psychoterápiát, elsősorban a foszfodieszteráz gátlók adjuváns adása. **[1A] (13)**

Gyógyszeres kezelés

Foszfodiészteráz bénítók, foszfodiészteráz gátlók (PDE5 inhibitorok, PDE5 gátlók) A merevedési zavarok első vonalbeli, nem invazív, peroralis gyógyszeres terápiáját jelenleg a foszfodieszteráz gátlók csoportjába tartozó készítmények jelentik. A betegeket a kezelési sszempontjából két nagy csoportra osztjuk:

a) PDE5 gátlókra jól reagálók,
b) PDE5 gátlókra kevésbé vagy egyáltalán nem reagálók illetve kontraindikáció miatt a kezelésből kizárt betegek.

Az első csoportba tartozó betegeknél az ED etiológiája tisztázott és ismert, az ED kezelése, ellátása egyszerűbb. Ezen betegek rendszeresen vagy időszakosan foszfodiészteráz bénító készítményt alkalmaznak, a tervezett aktus előtt bevéve a tablettát a megfelelő merevedés biztosítására. A PDE5 gátlók mellékhatásai általában enyhék, gyakran csak átmenetiek. Szakorvosok, háziorvosok végezhetik egyaránt a betegek gondozását, követését. Ellenjavalltak a PDE5 gátlók a nitrát tartalmú gyógyszerkezelésben részesülők vagy instabil kardiovaszkuláris státuszú betegek számára. A PDE5 gátlókra nem reagáló betegek számára a vákuumeszköz, az intrakavernózus öninjekciós kezelés vagy a penis protézis beültetés javasolható. **[1A] (8,19)**

Jelenleg három PDE5 gátló készítmény van forgalomban:
Szildenafil
Az első PDE5 gátló tabletta, forradalmasította a merevedési zavarok kezelését az egész világon. **[1A] (20)** Az esetek közel 80%-ban hatékony és megbízható, a merevedési zavarok minden formájában alkalmazható. A betegek igen széles köre számára alkalmas a jó tolerálhatóság, a gyors, biztos és tartós hatás miatt. Per os bevétele után gyorsan felszívódik és 4-5 órán át hat, de a hatás eltarthat akár 12 óráig is. A mellékhatások enyhék és ritkák. 25 mg, 50 mg és 100 mg-os tabletta van forgalomban. A dózis individuális beállítása szükséges de általában az 50 vagy 100 mg hatékony. **[1A] (21)**
Tadalafil
Erősen szelektív PDE5 bénító. Hatékonysága a szildenafilhoz hasonlóan jó és mellékhatásai szintén enyhék. Lassabban szívódik fel, 2 óra alatt éri el maximális plazmakoncentrációját de hosszú felezési ideje alapján tág időhatárok között érvényesülhet erekció fokozó hatása, akár 24-36 órán keresztül is hatékony. Elősegítheti a szexuális élet intimitásának megőrzését, a tablettához és időhöz való kötöttség megszüntetését. **[1A] (22)** A tadalafil kétfajta adagolási módszere lehetséges, az egyik szerint a betegek alkalmilag, a szexuális együttlét előtt veszik be a gyógyszert, a másik szerint pedig rendszeresen, akár naponta 5-10 mg-ot vagy heti 3 alkalommal meghatározott napokon 10-20 mg-ot. A gyakorlatban mindkét adagolási módszer egyforma hatékonysággal alkalmazható. **[1A] (23,24)** A tadalafil 10 és 20 mg-os kiszerelésben áll rendelkezésre.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Vardenafil
A legújabb foszfodieszteráz bénító szer. Szelektív PDE5 gátló mint a sildenafil vagy a tadalafil. A hatás időtartama hasonló a szildenafilhoz, kb 4-5 óra. 5 mg, 10 g és 20 mg hatóanyag tartalmú tabletták vannak forgalomban. **[1A] (25, 26)**

Androgének
Az. endokrin eredetű, androgénhiányon alapuló merevedési zavarok esetén a hormonpótlás, androgének adása oki terápiát jelent. Hatékony lehet a kezelés relatív hormonhiány esetén is, alsó határértékhez közeli hormonszintek („low normal testosteron") a férfi klimaxhoz társuló potenciazavarok kezelésekor. A peroralis tesztoszteronkészítmények tesztoszteron-undekanoátot vagy mesterolont tartalmaznak. Az injekciós készítmények tesztoszteron-undekanoátot vagy tesztoszteron-enanthátot tartalmaznak. Az androgének hatására a PDE5 gátlók hatékonysága fokozódhat, ezért kombinációjuk előnyös lehet adott esetekben. A hormonterápia szakorvosi feladat. [**1A] (27, 28)**

Fitoterápia, stimulatív szerek.
Számos gyógyszer és gyógyszernek nem minősülő készítmény van forgalomban a gyógyszertárakban, fitotékákban és az interneten. Ezek többsége tradicionálisan potenciafokozónak gondolt és tartott összetevőket tartalmaz. Klinikai vizsgálatokkal nem bizonyították hatásosságukat. Forgalmazásuk és népszerűségük alapja lehet az a tény is, hogy ED-s betegeknél az esetek akár 30-40%-ában is észlelhető placebo effektus. A legismertebb potenciafokozó szernek tartott növény a ginseng. A yohimbin szelektív alfa-2 receptor blokkoló, centrálisan és perifériásan ható, a szimpatikus idegrendszer tónusát csökkentő növényi kivonat, enyhe organikus vagy psychogen hátterű zavarok esetén, fiatal pácienseknél alkalmazták. Növényi kivonatot (quebracho), sedativumot és E vitamint tartalmazó készítmény az Afrodor 2000. Az L-arginint tartalmazó Vivax NO donorként fejthet ki hatást. Összefoglalva, ezen készítmények hatékonysága bizonytalan, alkalmazása az ED kezelésére nem javasolt. [**3D**]

Alfa adrenerg receptor blokkolók
A tüneteket okozó benignus prostata hyperplasia (BPH) kezelésére leggyakrabban alkalmazott alfa adrenerg receptor blokkoló gyógyszerek a szexuális funkciók javulását eredményezhetik. Időskorú férfiakban a magas vérnyomás, a BPH és a merevedési zavar egyaránt gyakori. [**2B] (29)** Mindhárom kórfolyamatban közös patomechanizmus a szimpatikus idegrendszer túlsúlyának, túlzott aktivitásának jelentkezése. Az alfa blokkolók hatására a szimpatikus tónus csökken, így csökken a vérnyomás, javulnak a BPH-s tünetek és javulhat a merevedési zavar. A doxazosin, tamsulosin vagy alfuzosin esetében is leírták ezt a pozitív hatást **[2B] (30, 31, 32).** Az alfa receptor blokkolók és a foszfodiészteráz bénítók kombinációs alkalmazása előnyös lehet különösen hypertóniás betegekben. **[2B] (32)** Hátrányos lehet azonban ha a készítmények együttes alkalmazása hypotoniás epizódokhoz vezet ezért a PDE5 gátlók alkalmazási előiratai szerint alkalmazhatók a kombinációk.

Intrakavernózus injekciós terápia
Az aktus előtt vazoaktív, értágító anyagok befecskendezését jelenti a barlangos testbe. Az injekció hatására 5-10 percen belül művi erekció jön létre, melynek időtartama a beadott gyógyszer dózisától függően 30-60 perc. A foszfodieszteráz bénítókra kevéssé vagy egyáltalán nem reagáló illetve kontraindikáció miatt a kezelésből kizárt betegek esetében alkalmazható kezelés. Szakorvos, urológus, andrológus által javasolható invazív kezelési lehetőség, ha a szájon át adható gyógyszerek nem hatékonyak vagy nem adhatók. Pl. a gyakorlatban inzulinos cukorbetegeknek, nitrátot szedő szívbetegeknek vagy kismedencei műtétek (radikális prostatectomia, proctocolectomia) utáni ED-ben. A leggyakrabban alkalmazott vazoaktiv anyag a prostaglandin (alprostadil, PGE1). **[2B] (34)** A papaverint ára, olcsósága miatt választják a betegek annak ellenére, hogy a priapizmus és a barlangos testek fibrozisának kockázata jelentősen nagyobb. **[3C] (35)** Kombinációban phentolamin is alkalmazható. Az injekciózás leggyakoribb szövődményei - vérömleny a szúrás helyén, elnyújtott erekció vagy priapizmus és késői szövődmény lehet a penis hegesedése és következményes görbülete. A gyógyszer indukálta priapizmus 5-6 órán belül, sürgősségi, urológiai osztályos ellátást igénylő állapot.

Intraurethralis prosztaglandin (alprostadil)
Az intrakavernózus öninjekciós kezelés alternatívája. A húgycsőbe apró kúp formájában kell a hatóanyagot felhelyezni, a húgycső nyálkahártyáján keresztül a szivacsos testbe kerülő hatóanyag a barlangos testekbe is eljut az ér anasztomózisokon keresztül. Az öninjekciós kezelésnél kevésbé hatékony de kevésbé invazív kezelés. Az Európai Unióban regisztrált gyógyszer de Magyarországon nincs forgalomban. Rendkívül drága kezelés, hazánkban a gyakorlatban csak elvétve kerül sor használatára, így inkább csak elméleti lehetőségnek tekinthető**. [2C] (36)**

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Műtét. A merevedési zavarok sebészi kezelése
A merevedési zavarok kezelésére ritkán indikálunk műtétet. Az **arterializációs revaszkularizációs műtétek** célja a kismedence és a penis artériás vérellátásának javítása. Kizárólag fiatal betegeknél végzendő, akiknél vagy traumás kismedencei sérülés következtében alakult ki a vérellátási zavar vagy egyértelműen kimutatható lokális érszűkület, amely a merevedési zavart okozza. Idős, általános érszűkületben szenvedő betegeknél nem javasolt végzése. A műtét során az a. epigastrica inferior és az a.dorsalis penis anastomosisa készül.
Szintén ritka és igen alapos mérlegelést igénylő műtét a vénás záró mechanizmus elégtelensége, a **kórosan fokozott vénás elfolyás, az ún. vénás szökés miatt végzett vénalekötés, vénaligatura**. A műtét eredményessége bizonytalan és az esetek mindössze 50%-ában várható javulás és az is gyakran csak átmeneti. Ezt a műtétre vállalkozó betegnek tudnia kell. Segítséget jelent azonban akkor, ha a műtét után az intrakavernózus öninjekciós vagy esetleg foszfodieszteráz bénító kezelés hatásos lesz akár átmenetileg is. [**1A] (37)**

A leggyakoribb műtét merevedési zavarok esetén a penis protézis beültetés. Akkor javasoljuk, ha minden egyéb kezelési lehetőség kudarcot vallott vagy ellenjavallt. Egyéni döntés és mérlegelés tárgyát képezi, ha a beteg priméren protézis beültetését kéri az összes rendelkezésre álló kezelési lehetőség ismeretében. A penis protézis beültetés műtéte során mindkét barlangos testbe, egy-egy szilikonból készült implantátum kerül, amely biztosítja a hímvessző rigiditását, és a hüvelybe való bevezethetőségét. A protézisek típusai: a tömör csak szilikonból készült semirigid, a fémszállal erősített hajlítható vagy a legkorszerűbb, de egyben a legdrágább is az ún. felfújható-leereszthető. Magyarországon legtöbbször semirigid vagy fémszálas hajlítható protézis kerül beültetésre. Technikailag sikeres beültetés után szövődményként előfordulhat infekció, kilökődés, barlangos test uzurációja, a felfújhatóknál mechanikus meghibásodás. A beteget a műtét előtt tájékoztatni kell a protézisek típusairól és költségeiről, a műtéti kockázatokról és szövődményekről, a lehetséges kilökődési reakciókról, és arról is, hogy amennyiben a protézist el kell távolítani szövődmény következtében, akkor ezt követően további kezelési lehetőségek nem állnak rendelkezésre. **[1A] (38, 39, 40, 41)**

Egyéb terápia

Vákuum eszköz
A hímvessző merevségét mechanikusan vákuumharang segítségével létrehozó eszköz, majd az erekció megtartására a hímvessző gyökére gumigyűrűt kell helyezni. Gumigyűrű önmagában vagy egyéb penisgyöki leszorítás alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknél az erekció kialakul, de megtartani nem tudják az aktus során. Az erekció megtartására ilyenkor használható a leszorító gyűrű. Bármely betegnél alkalmazható egyszerű veszélytelen eljárások, minden erektilis diszfunkciós betegnek ajánlható kipróbálásuk. A vákuum eszköz hátránya a leszorító gyűrű okozta kellemetlen szorító érzés, a nehezített ejakuláció, a spontaneitás hiánya, a szégyenérzés és idegenkedés a művi segédeszköz által létrehozott erekció miatt. Nem népszerű a betegek körében de egy noninvazív rizikómentes kezelési lehetőség stabil partnerkapcsolattal rendelkezőknél ezért a vákuum eszközt és a leszorító gyűrűt a napi gyakorlatban leginkább olyan ún. nagy kockázatú betegeknek javasoljuk, akiknél általános állapotuk, koruk, betegségeik miatt, sem a gyógyszeres sem a műtéti kezelés nem jön szóba vagy ellenjavallt. A vákuum eszközt gyakran penis nagyobbítás céljából árusítják a kereskedelemben, ilyen hatása a vákuum eszköznek nem bizonyított. **[2B] (33)**

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Rendszeres ellenőrzés
Az ED-s betegek kezelésük során rendszeres ellenőrzést és gondozást igényelnek. A gyógyszeres kezelésben részesülő betegeknél rendszeres gyógyszerfelírás kapcsán a terápia hatékonyságának és esetleges mellékhatásainak ellenőrzése, megelégedettség felmérése javasolt. A megelégedettség felmérését naplómódszerek segítik, az egyik legismertebb az ún. SEP (Sexual Encounter Profile) kérdőív. Az ED kezelés hatékonyságának és a megelégedettség meghatározására legáltalánosabban elfogadott módszer a napi gyakorlatban és a klinikai tudományos vizsgálatokban is. A kontrollok során javasolt a szív érrendszeri panaszok és állapot valamint a vizelési képesség, a prosztata időszakos ellenőrzése, IPSS felmérése és RDV elvégzése. Intrakavernózus injekciózást alkalmazó betegeknél a hímvessző vizsgálata, hegesedés és görbület kialakulásmak ellenőrzése javasolt.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

Megelőzés
Az ED és a kardiovaszkuláris betegségek, a cukorbetegség és a depresszió rizikófaktoraik alapján átfedést mutatnak, közös kóreredetűek ezért az ED megelőzésében ezen betegségek rizikófaktorainak megszüntetése vagy hatásainak csökkentése javasolt. A gyakorló orvosok számára fontos, hogy az erektilis diszfunkciót tekintsék az említett, még fel nem ismert betegségek egyik lehetséges markerének, lehetővé téve ezen társbetegségek korai felismerését és kezelését. Az életmódváltás, a mozgás-sport, a testsúlycsökkentés, a kardiovaszkuláris rizikóbecslés és rizikócsökkentés az alapja az ED prevenciójának. **[1] (18)** Ugyanígy rendkívül lényeges az ED korai felismerése és kezelése és a felmerülő költségek támogatása a biztosítók által vagy az egészségmegőrzési programok keretei között. Magyarországon a betegek az ED kezelésére szolgáló foszfodieszteráz gátló gyógyszereket rendkívül drágának tartják **[4]** Az egészségbiztosítók világszerte nem támogatják ezeket a gyógyszereket. Reális lehetőség lehet, hogy az egészségmegőrzési programok, egészségpénztárak keretein belül a férfiak speciális biztosításokat köthessenek anyagi áldozatot hozva szexuális egészségük megőrzése érdekében.

Lehetséges szövődmények
A nem kezelt ED: Általános hosszútávú következménye az egyén életminőségének és pszichés állapotának rosszabbodása, a fel nem ismert társbetegségekből adódó szövődmények jelentkezése.
Az ED kezelésből adódó szövődmények:
A leggyakoribb kezelés, a PDE5 gátlók lehetséges szövődményei enyhék, átmenetiek és múló jellegűek, a kardiovaszkuláris események kockázata csak instabil betegeknél fokozott, az Princeton irányelvek betartásával elháríthatók.
Az intrakavernózus injekciózás leggyakoribb heveny szövődményei a vérömleny, a fertőzés és priapizmus jelentkezése. Hosszútávon a hímvessző hegesedése és esetleges görbülete jelentkezhet.
A műtéti kezelés, a protézisműtétek legsúlyosabb szövődménye az implantátum fertőződése, kilökődése vagy környező szervekre vándorlása. Hosszútávon az implantátummal való elégedetlenség jelenthet problémát.

Kezelés várható időtartama/prognózis
A merevedési zavar benignus betegség és jó a prognózisa abban a tekintetben, hogy a beteg életét nem veszélyezteti, de igen jelentős hatással van az életminőségére. Az ED leggyakrabban idült betegség, gyógyszerszedés, életviteli vagy káros szenvedély következtében létrejött irreverzibilis egészségkárosodás miatt jelentkezik, ezért legtöbbször nem gyógyítható meg, de hatékonyan kezelhető a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek valamelyikével, amíg a beteg a szexuális aktivitását megőrzi és a kezelést igényli. A kezelés jelentheti a rendszeres folyamatos gyógyszeres kezelést, injekciózást vagy a tartós megoldást célzó protézis beültetést. Oki kezelés esetén is jó a prognózis, a kezelés gyógyulást hozhat a tisztán psychés eredetű esetekben vagy fiatal betegeknél artériás vérellátási zavar következtében kialakult ED műtéti megoldásával. A tisztán androgénhiányon alapuló ED-ben élethosszig tartó hormonpótlás szükséges.

VI. Irodalomjegyzék

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1999; 270:83-90
2. Melman A, Bar-Chama N.,, McCullough A., Davies K., Christ G.: The First Human Trial for Gene Transfer Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction: Preliminary Results European Urology August 2005 Vol. 48, Issue 2, Pages 314-318
3. Feldman, H.A. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. Journal of Urology 1994; 151:54-61
4. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U.: Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res. 2000 Dec;12(6):305-11.
5. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. 2000 Feb;163(2):460-3.
6. Moreira ED Jr, Lbo CF, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB.: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. Urology. 2003 Feb;61(2):431-6.
7. Seftel AD, Sun P, Swindle R.: The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2341-5.
8. Wespes E, Amarb E., Hatzichristou D., Hatzimouratidis K, Montorsi F., Pryor J., Vardi Y., EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. Eur. Urol. 2006 May (Vol. 49, Issue 5) 806-815

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

9. Rosen RC et al.The International Index of Erectile Function (IIEF):a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822-830.

10. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999 Dec; 11(6): 319-26

11. Rosen RC, Catania J, Pollack L, et al: Male Sexual Health Questionnaire: Scale development and psychometric validation. Urology 2004; 64 (4): 777-82

12. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A.: Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. J Urol. 1998 Jun;159(6):1921-6.

13. Rosen RC.: Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. Urol Clin North Am. 2001 May;28(2):269-78.

14. Virág R.: Intracavernosal injection of papaverine for erectile failure. Lancet 1982;ii:938

15. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A.Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. Eur Urol. 1999;36(1):60-7.

16. Meuleman EJ, Diemont WL.: Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 1995 Nov;22(4):803-19.

17. Hatzichristou D. et al.: Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction J Urol 2002; 168: 615-620

18. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R.: Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol. 2000 Jul 20;86(2A):62F-68F.

19. Rusz A.: A foszfodieszteráz-bénítók alkalmazása a merevedési zavarok korszerű gyógyszeres kezelésére Urológiai Szemle 2003 1.évf.1.szám 5-10

20. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998 May 14;338(20):1397-1404.

21. Harin Padhma-Nathan as editor: Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction: a comprehensive four year update on efficacy, safety and management approaches Urology Vol 60 No 2B 2002

22. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol. 2002 Oct;168:1332-6.

23. Porst et al.: Evaluation of the Efficacy and Safety of Once-a-Day Dosing of Tadalafil 5mg and 10 mg in the Treatment of Erectile Dysfunction Eur Urol 2006; 50 351-

24. P.Costa et al.: Predictors of Tadalafil Efficacy in Men with Erectile Dysfunction: The SURE Study Comparing Two Regimens J Sex Med 2006;3:1050-1058

25. Porst, H, Rosen, R, Padma-Nathan, H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. Int J Impot Res 2001; 13:192-199

26. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H; Vardenafil Study Group: Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. Urology. 2003 Apr;61(4 Suppl 1):8-14.

27. Morales A, Heaton JP.: Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. Urol Clin North Am. 2001 May;28(2):279-88.

28. Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, Fabbri A.: Hormonal supplementation and erectile dysfunction. Eur Urol. 2004 May;45(5):535-8.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

29. Rosen RR, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F.: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol- 2003 Dec Vol. 44, Issue 6)

30. Flack JM The Effect of Doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both. Int.J.Clin.Pract.2002, 56(7): 527-530

31. Schulmann CC., Lock T., Buzelin., JM,.and Tamsulosin group: Tamsulosin 3-year follow-up efficacy and safety in 516 patients with LUTS suggestive of BPO J.Urol 1998; 159(suppl):abstract 983

32. S.A Kaplan,R.R. Gonzalez, A.E. Te: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction J Eur Urol Vol 51 Issue 6 1717-1723

33. Lewis RW, Witherington R.: External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. World J Urol 1997; 15(1): 78-82

34. N Engl J Med. 1996 Apr 4;334(14):873-7.Linet OI, Ogrinc FG.Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group.

35. Rózsahegyi J., Rusz A.: A merevedési zavarok intrakavernózus injekciós kezelése LAM 7(3):154-160. 1997)

36. Padma-Nathan, H, Hellstrom, WJ, Kaiser, FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. N Engl J Med 1997; 336:1-7

37. Rao DS, Donatucci CF.Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. Urol Clin North Am. 2001 May;28(2):309-19.

38. Carson CC.Penile prosthesis implantation: surgical implants in the era of oral medication Urol Clin North Am. 2005 Nov;32(4):503-9, vii..**)**

39. Montorsi F, Dehò F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV, Gallina A, Saccà A, Mirone V, Rigatti P.Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. BJU Int. 2004 Sep;94(5):745-51

40. Fekete F., Rusz A., Romics I.: Implantátumok alkalmazása a hímvessző merevedési zavarainak kezelésére Magy Urol 15: 1-5 2003

41. Fekete F., Rusz A.: Penisprotézis-implantációt követő crus penis perforáció megoldása Gore-Tex érprotézis alkalmazásával Magy Urol. 12: 6-72. 2000

Nemzetközi irányelvek

European Association of Urology (EAU) Guidelines. 2007
Guidelines on Erectile Dysfunction (Update March 2005)

American Urological Association (AUA) Education and Research Inc.
The Management of Erectile Dysfunction (Update 2006 addendum)

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VI. RÉSZ
Vegyes közlemények

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

ELŐFIZETÉSI FELHÍVÁS

Az

EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI KÖZLÖNY

– az egészségbiztosítási ágazat központi igazgatási szerve, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hivatalos lapja – az előfizetői érdekeket szem előtt tartva, kedvező áron kívánja az egészségügyi ágazatban érdekeltek rendelkezésére bocsátani a jogszabályok szövegét, valamint a munkához szükséges aktuális OEP-közleményeket, -felhívásokat, -tájékoztatókat. Lapunk címzettjei elsősorban: az alapellátásban részt vevő háziorvosok; fekvőbeteg-ellátó és szakellátó intézmények; gyógyszert, gyógyászati segédeszközt gyártók, illetve forgalmazók; gyógyfürdők; oktatási intézmények; társadalombiztosítási kifizetőhelyek, foglalkoztatók; könyvelők; adótanácsadók stb.

2008. évi éves előfizetési díj: 25 452 Ft áfával, féléves előfizetés: 12 726 Ft áfával.

Példányonként megvásárolható a Budapest VII., Rákóczi út 30. (bejárat a Dohány u. és Nyár u. sarkán) szám alatti Közlöny Centrumban (tel.: 321-5971, fax: 321-5275, e-mail: kozlonycentrum@mhk.hu). Előfizetésben megrendelhető a kiadó ügyfélszolgálatán (fax: 318-6668, 338-4746, e-mail: kozlonybolt@mhk.hu) vagy a www.mhk.hu/kozlonybolt internetcímen.

MEGRENDELŐLAP

Megrendeljük az **Egészségbiztosítási Közlöny** című lapot ..... példányban.

A megrendelő (cég) neve: .....

Címe (város, irányítószám): .....

Utca, házszám: .....

Az ügyintéző neve, telefonszáma: .....

A megrendelő (cég) bankszámlaszáma: .....

2008. évi előfizetési díj egy évre: 25 452 Ft áfával. ☐
fél évre: 12 726 Ft áfával. ☐

Kérjük, a négyzetbe történő X bejelöléssel jelezze az előfizetés időtartamát!

A megrendelt példányok ellenértékét a postaköltséggel együtt, a szállítást követő számla kézhezvétele után, 8 napon belül a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadónak a számlán feltüntetett pénzforgalmi jelzőszámára átutaljuk.

Keltezés: ……

……
cégszerű aláírás

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!

ELŐFIZETÉSI FELHÍVÁS

A Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó gondozásában 2004. január 1-jétől jelenik meg a Közbeszerzések Tanácsának hivatalos lapja, a

KÖZBESZERZÉSI ÉRTESÍTŐ

Előfizetési díja 2008. fél évre: 64 260 Ft, negyedévre: 32 130 Ft.

Példányonként megvásárolható a Budapest VII., Rákóczi út 30. (bejárat a Dohány u. és Nyár u. sarkán) szám alatti Közlöny Centrumban (tel.: 321-5971, fax: 321-5275, e-mail: kozlonycentrum@mhk.hu). Előfizetésben megrendelhető a kiadó ügyfélszolgálatán (fax: 318-6668, 338-4746, e-mail: kozlonybolt@mhk.hu) vagy a www.mhk.hu/kozlonybolt internet-címen.

MEGRENDELŐLAP

Megrendelem a

KÖZBESZERZÉSI ÉRTESÍTŐ

című lapot ..... példányban, és kérem a következő címre kézbesíteni:

A megrendelő (cég) neve: .....

Címe (város/község, irányítószám): .....

Utca, házszám: .....

Az ügyintéző neve, telefonszáma: .....

Előfizetési díj	fél évre	64 260 Ft	☐
	negyedévre	32 130 Ft	☐

Csekket kérek a befizetéshez ☐

Kérjük, a négyzetbe történő X bejelöléssel jelezze az előfizetés időtartamát!

Keltezés: .....

.....
cégszerű aláírás

Szerkeszti az Egészségügyi Minisztérium, Jogi, Közigazgatási és Kormányzati Koordinációs Főosztály.
Szerkesztőség: 1054 Bp., Arany János utca 6-8. Telefon: 301-7958. Fax: 331-6712.
Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., www.mhk.hu
Felelős kiadó: dr. Kodela László elnök-vezérigazgató.

Előfizetésben megrendelhető a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó ügyfélszolgálatán (fax: 318-6668, 338-4746, e-mail: kozlonybolt@mhk.hu) vagy a www.mhk.hu/kozlonybolt internetcímen, 1085 Budapest, Somogyi B. u. 6. 1394 Budapest 62. Pf.: 357.
Előfizetésben terjeszti a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó a Fáma ZRt. közreműködésével. Telefon: 235-4554, 266-9290/240, 241 mellék.
Terjesztés: tel.: 317-9999, 266-9290/245 mellék.
Példányonként megvásárolható a Budapest VII., Rákóczi út 30. (bejárat a Dohány u. és Nyár u. sarkán) szám alatti Közlöny Centrumban (tel.: 321-5971, fax: 321-5275, e-mail: kozlonycentrum@mhk.hu). Megjelenik havonta kétszer. 2008. évi éves előfizetési díj: 31 752 Ft, fél évre: 15 876 Ft. Egy példány ára: 1365 Ft.
A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadónál (1085 Bp., Somogyi Béla utca 6.) történik. Amennyiben a megrendelő hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.
HU ISSN 1419-029X

Formakészítés: TYPO 2000 Kft.
08.1439 - Nyomja: a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Lajosmizsei Nyomdája. Felelős vezető: Burján Norbert igazgató.

Jelen dokumentum a Magyar Hivatalos Közlönykiadó tulajdona, további üzleti célú felhasználása tilos!