

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Méhtestrák

*Készítette: A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium
A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégiummal egyeztetve*

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció és előfordulás

A méhtestrák, másnéven endometrium carcinoma az uterus corpusának a nyálkahártyájából kiinduló rosszindulatú daganat. Míg a méhnyakrákok előfordulása hazánkban kismértékben, a fejlett országokban a szűrővizsgálatok kiterjesztése révén jelentősen csökkent az elmúlt 30-40 év folyamán, addig a méhtestrákok incidenciája kifejezetten növekedett. Az Amerikai Egyesült Államokban és a fejlett európai országokban már több a méhtestrákos, mint a cervixcarcinomás beteg, hazánkban már majdnem annyi a méhtestrákos, mint a cervix carcinomás, arányuk csaknem 1 : 1.

2. Etiológia

A méhtestrákok etiológiája nem ismeretes, de az oestrogeneknek kiemelt szerepük van az endometrium carcinomák kialakulásában. Nem tisztázott egyértelműen, hogy milyen hormonális változások előzik meg, vagy kísérik a méhnyálkahártya rosszindulatú átalakulását. A szervezetben (progesteronnal) ellensúlyozatlan, hosszantartó oestrogen hatásra kialakuló endometrium hyperplasia – elsősorban annak atípusos, komplex fajtája – praecancerosus elváltozásnak tekinthető. A menopausa előtt kialakuló típusos simplex endometrium hyperplasia nem tartható rákelőző állapotnak. Nem valószínű, hogy kizárólag az oestrogen a felelős az endometrium malignus átalakulásáért, figyelembe kell venni egyéb endokrin változásokat és praedisponáló faktorokat.

3. Praedisponáló tényezők

obesitas	korai menarche
diabetes	késői menopausa
hypertonia	familiáris hajlam (Lynch II. syndroma)
sterilitás	hosszantartó, kiegyensúlyozatlan oestrogen-hatás
cikluszavarok	szív és érrendszeri betegségek
korábbi sugárkezelés	komplex (adenomatosus) hyperplasia
sub- vagy infertilitás	tamoxifen kezelés

4. Szöveti típusok

- endometrioid adenocarcinoma (85-88 %)
- adenosquamosus cc. (5-10%)
- glassy cell carcinoma
- villoglandularis adenoccc.
- mucinosus adenoccc.
- serosus papillaris cc.
- secretiós adenoccc.
- csillósejtes adenoccc.
- világos sejttes cc.
- kissejttes cc.

- óriássejtes carcinoma
- laphámrák (metaplasia talaján)

5. Szűrés

Az endometrium-carcinoma szűrésére széleskörűen alkalmazható módszer nem áll rendelkezésre. A kolpocytológiai vizsgálat a méhtrákok szűrésében alacsony hatásfokú: 40-45 %-os. A méhnyálkahártya vastagságának rendszeres ultrahang-vizsgálata hasznos módszer a menopausában a fokozottan veszélyeztetettek ellenőrzésére, „szűrésére”.

6. A daganat terjedése

A tumor a méh nyálkahártyájából indul ki, majd infiltrálja a myometriumot, áttöri a serosát. A regionális nyirokcsomóérintettség valószínűsége a méhizomzat beszűrttségének a mértékével arányosan nő. A daganat sokáig, akár több éven keresztül is kizárólag a méh corpusára lokalizálódik, majd ráterjed a cervixre, a parametriumokra, a medencefalra vagy a kürtökön keresztül a petefészkekre, később hasúri szóródást okoz. Gyakran ad retrográd metastasiszt a hüvelybe, főként a mellső hüvelyfal alsó harmadába. A ligamentum rotundum mentén inguinális áttéket is okozhat, előrehaladott esetekben távoli metastasisokat.

7. Stádiumbeosztás

A FIGO Onkológiai Bizottsága Rio de Janeiro-ban 1988-ban megtartott konferenciáján fogadta el a méhtrákok ún. sebészi-pathológiai stádium-meghatározását. Ennek lényege, hogy corpus carcinoma esetén először műtétet végeznek és az ascites vagy a hasúri mosófolyadék cytológiai, illetve a műtéti praeparatum részletes szövettani vizsgálata alapján történik a stádiumbesorolás.

Stádium	A daganat kiterjedés
0	Carcinoma in situ
I.	A daganat kizárólag a méhtestre korlátozódik
I/A	A daganat kizárólag az endometriumra lokalizálódik
I/B	A tumoros invázió csak a myometrium belső 50 %-ára terjed
I/C	A tumoros invázió a myometrium vastagságának 50 %-át meghaladja
II.	A daganat ráterjed a méhnyakra
II/A	A daganat betérjed az endocervicális mirigyekbe
II/B	A daganat infiltrálja a cervixstromát
III.	A daganat a környezetére propagál vagy regionális áttéket okoz
III/A	A daganat a serosára és/vagy a függelékekre terjed, a hasúri mosó-folyadék üledékében daganatsejtek mutathatók ki
III/B	A daganat hüvelyi áttétet okoz
III/C	Kismedencei és/vagy para-aorticus nyirokcsomóáttét mutatható ki
IV.	A daganat ráterjed a hólyagra és/vagy a végbélre és/vagy távoli áttétet okoz
IV/A	A daganat a hólyagra és/vagy a végbélre terjed
IV/B	A daganat távoli áttéte(ke)t okoz
Gx	A tumor differenciáltságának a mértéke nem ismert
G1	Nagyfokban differenciált tumor
G2	Közepesen differenciált tumor
G3	Kevésbé differenciált, éretlen tumor

A regionális nyirokcsomók érintettsége ill. a távoli áttétek alapján a fenti stádiumbeosztás a **TNM-rendszer** szerint az alábbiakkal egészíthető ki:

Nx	Kóros nyirokcsomó nem mutatható ki
N0	Daganatosan érintett nyirokcsomó nincs
N1	Daganatos nyirokcsomó egyértelműen kimutatható
Mx	Távoli áttét nem mutatható ki
M0	Távoli áttét nincs
M1	Távoli áttét egyértelműen kimutatható

Amennyiben műtét valamilyen okból nem történik, vagy praeoperatív sugárkezelés okozta morfológiai változás zavarja a sebészi-pathológiai stádiumbesorolást, akkor a FIGO szerinti 1971. évi klinikai stádiummeghatározást kell alkalmazni.

Stádium	A daganat kiterjedése
I.	A daganat kizárólag a méhtestre korlátozódik
I/A	A méh szondával mért hossza nem éri el a 8 cm-t
I/B	A méh szondahossza 8 cm vagy nagyobb
II.	A daganat ráterjed a méhnyakra
III.	A daganat túlterjed az uteruson, de a kismedence határán belül marad
IV.	A daganat ráterjed a hólyagra és/vagy a végbélre és/vagy távoli áttétet okoz
IV/A	A daganat a hólyagra és/vagy a végbélre terjed
IV/B	A daganat távoli áttéte(ke)t okoz

8. Tünetek

Specifikus tünete nincs. A leggyakoribb panasz a rendellenes, gyakran csak pecsételő jellegű vérzés, amelynek erőssége a daganat kiterjedésével nincs összefüggésben, de általában korai megbetegedést jelez. A postmenopausában jelentkező vérzések hátterében az életkor előrehaladtával az endometrium carcinoma lehetősége nő, ezért a vérzés eredetének a tisztázása feltétlenül szükséges, ami szakaszos méhkaparással és a kaparéék szövettani vizsgálatával történik. Az esetek harmadában a vérzést különböző erősségű, gyakran bűzös, húslészerű folyás előzi meg. Fájdalom és fogyás már egy kiterjedt folyamat következménye. Elzáródott méhszáj esetén haematometra, később pyometra alakulhat ki, amely alhasi görcsöket, lázas állapotot eredményezhet.

II. Diagnózis

A kolpocytológiai vizsgálatok hatásfoka rossz. A levált hámsejtek a hüvely felé történő vándorlásuk során decomponálódnak, emiatt a vizsgálat hatékonysága 40-45 %. A szokásos feltárás és a bimanuális vizsgálat is kevés információt ad méhtestrák fennállása esetén. A külső méhszájból vérzés, vagy véres váladék, esetleg szövetrészek ürülése látható. Az uterus általában normál tapintatú, előrehaladott stádiumban megnagyobbodott, gömbszerű, felpuhult, ovariális áttét vagy parametrán infiltratio tapintható. Ultrahang vizsgálattal a méhnyálkahártya megvastagodása utalhat daganatra. Color Doppler módban lehetőség van a subendometriális áramlás mérésére. A diagnózis curette és a méhkaparéék szövettani vizsgálatával állítható fel. Endometrium aspiratio és célzott mintavétel - hysteroscopos vizsgálat révén - csökkentheti a diagnosztikus tévedés valószínűségét, de negatív lelet sem zárja ki biztonsággal az endometrium carcinoma meglétét.

1. Anamnézis

A kórelőzmény felvétele során a kísérő betegségekre és a praedisponáló tényezőkre is célszerű kitérni:

cukorbetegség

hypertonia

szív- érrendszeri betegségek

elhízás

familiáris előfordulás

korábbi oestrogen-kezelés

Evidencia szint: C

cikluszavarok

paritás

menopausa ideje

2. A klinikai stádium meghatározás céljából alkalmazható vizsgálatok

bimanuális vizsgálat

rectovaginális vizsgálat

inguinális és supraclaviculáris régió áttapintása

has áttapintása

fractionált curette és szövettani vizsgálat

cystoszkópos vizsgálat

recto-sigmoideoszkópos vizsgálat

irrigoszkópiás vizsgálat

i.v. urographiás vizsgálat

mellkasröntgen vizsgálat

aspirációs cytológiai mintavétel

3. Kiegészítő vizsgálatok

képalkotó vizsgálatok (UH/CT/MRI/PET)

hysteroграфиás vizsgálat

hysteroszkópos vizsgálat

arteriographia

lymphangiographia

csontscintigraphia

4. Javasolt laboratóriumi vizsgálatok

vérkép, süllyedés

hormonreceptor-meghatározás

CA-125 meghatározás

Műtét előtt:

vese- és májfunctió vizsgálatok

vércukorszint-meghatározás

vércsoport-meghatározás

III. Kezelés

A méhtrákos betegek kezelése elsősorban műtéti. Radioterápia prae- és/vagy postoperatív végezhető. Praeoperatív brachytherápia cervixre terjedő és/vagy nagy kockázatú (Grade 3, világoosjeites, serosus-papillaris) daganatok esetén jöhet szóba. Amennyiben a beteg belgyógyászati státusza vagy a daganat kiterjedése miatt műtét nem végezhető, definitív - előrehaladott stádiumban palliatív - sugárkezelés alkalmazható.

1. Terápiás lehetőségek

kizárólag műtét

praeoperatív sugárkezelés + műtét

praeoperatív sugárkezelés + műtét + postoperatív sugárkezelés

műtét + postoperatív sugárkezelés

definitív radioterápia

palliatív sugárkezelés

kemoterápia

hormonkezelés

2. Műtét

A méhestrákok döntő többségét I. stádiumban ismerik fel, ezért általában az egyszerű hasi méheltávolítás elegendő. Az adnexumokat minden méhestrákos betegből el kell távolítani, tekintettel arra, hogy az endometrium carcinoma gyakran propagál a függelékekre. A has megnyitását követően peritoneális mosás javasolt cytológiai vizsgálat céljából. A hasüreg áttapintása során észlelt metastasis gyanúja esetén mintavétel javasolt. Amennyiben a kivett minta(k)ban szövettani vizsgálattal nyirokcsomó-érintettség igazolható, valamint nagy kockázatú daganatokban, a méheltávolítást a beteg állapotától függően kismedencei, szükség esetén para-aorticus lymphadenectomiával célszerű kiegészíteni. A méhtest vongálását, traumatizálását kerülni kell, az uterust horgas eszközzel megfogni nem szabad. I/A-B stádiumú Grade I-II. daganatokban egyszerű méheltávolítás kétoldali adnexectomiával általában elégséges; ha metastasisra gyanús és ezért eltávolított nyirokcsomók szövettanilag pozitívnak bizonyulnak, akkor teljes kismedencei lymphadenectomia is szükséges. Bármely szövettani típus Grade III. vagy I/C, II. stádiumban Piver III.-IV. műtét javasolt kismedencei lymphadenectomiával. III. stádiumú és korai, de nagy kockázatú daganatok (világossejtes, serosus-papillaris tumorok, ér- és nyirokérbetörés) esetén para-aorticus mintavétel és a szövettani lelettől függően a főütőér melletti nyirokcsomók eltávolítása is javasolt. Mivel a kismedencei és főleg a para-aorticus lymphadenectomia nem rutin nőgyógyászati feladat, indokolt, hogy a definitív műtétekre nőgyógyászati onkológiai centrumokban kerüljön sor.

3. Sugárkezelés

a) *Praeoperatív*

2 x 5-7 Gy HDR-AL (after loading) kezelés szervkontúrra számítva alkalmazható nagy kockázatú (cervixre terjedő, Grade III, világossejtes, serosus-papillaris) daganatokban

b) *Postoperatív*

2 x 5-7 Gy HDR-AL 0,5 cm szövetszélességre számítva csonkbiztosítás céljából és/vagy 40-50 Gy göcdózissal a kismedence ultrafeszültségű fotonbesugárzása (nyirokcsomó érintettség esetén, I/C, II. stádiumban, vagy nagy kockázatú daganatoknál), szükség szerint a paraaorticus régió kezelésével

c) *Definitív*

amennyiben műtét valamilyen okból kifolyólag nem végezhető, vagy inoperábilis a daganat 5-7 alkalommal 5-7 Gy HDR-AL kezelés javasolt szervkontúrra számítva + 40-50 Gy ultrafeszültségű fotonbesugárzás a kismedencére. A hólyag és a rectum sugárterhelésének a csökkentésére 20-30 Gy leadását követően középtakarás szükséges.

d) *Palliatív*

IV. stádiumú daganatokban, vagy rossz általános állapotú betegeken üregi HDR AL brachytherapia 5-7 alkalommal 5-7 Gy és/vagy fotonkezelés csökkentett dózissal jöhet szóba.

4. Kemoterápia

A méhtestrákok kemoterápiára kevésbé reagálnak, a válaszarány 30 % alatt van. Adjuváns cytostaticus kezelésnek értelme nincs. Gátlószerek adása nagy kockázatú, előrehaladott vagy recidiváló daganatokban jöhet szóba. Cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid, 5-fluorouracil, etoposid a legáltalánosabban használt szerek CEP, CEF, ADE, AFEP kombinációkban. Általában kombinált kezelésekkel sem érhető el jobb gyógyeredmény, mint cisplatin monoterápiával.

EP-kezelés

1. nap	epirubicin	80 mg/m ²	3 hetenként
1. nap	cisplatin	60 mg/m ²	

CAP-kezelés

1. nap	cyclophosphamid	500 mg/m ²	3 hetenként
1. nap	epirubicin	80 mg/m ²	
1. nap	cisplatin	50 mg/m ²	

5. Hormonkezelés

Hormonreceptor-pozitivitás esetén, kiérett típusú tumorokban, főként előrehaladott vagy recidiváló daganatokban hosszantartó kezelésre naponta 500-1000 mg medroxyprogesteron-acetat és/vagy 20-40 mg Tamoxifen adása jön szóba.

6. Gyógyulást befolyásoló tényezők

stádium
szöveti típus
differenciáltsági fok
myometrium-infiltratio mértéke
peritoneális mosófolyadék cytológiai lelete
hormonreceptor-tartalom
nyirokcsomó-érintettség
ér- és nyirokérbetörés
életkor

7. Kórjóslat

A méhtestrákok prognózisa kedvező. A betegek túlnyomó többségében a daganatot I. stádiumban ismerik fel, az összes corpus carcinomás betegre vonatkoztatott 5 éves túlélés 72-78 %.

I.	stádiumban	85-90 %
II.	stádiumban	65-75 %
III.	stádiumban	42-50 %
IV.	stádiumban	5-10 %

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium *Méhtest daganatok gondozási protokollja Alapján*

1. Fizikális vizsgálat (különös figyelemmel a mellő hüvelyfalra, a kiújulás leginkább itt):
az 1. évben 2 havonta
a 2. évben 4 havonta

a 3-4. évben félévente
az 5. évtől évente

2. Képkalkotó vizsgálatok:

Mellkas-röntgenvizsgálat évente
CT és/vagy UH a daganatos kiújulás gyanúja esetén

3. Laboratóriumi vizsgálat: Ca- 125 a daganat kiújulás gyanújakor

VI. Irodalomjegyzék

Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk - Evidence Summaries

Unopposed oestrogen markedly increases the risk of endometrial cancer. Combination of progestin probably ameliorates the risk.

Level of evidenc: C

1. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obst Gynecol* 1995;85:304-313
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-950328. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
3. Pickar JH, Thorneycroft I, Ewhitehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. *Am J Obst Gyn* 1998;178:1087-1099
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980991. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software

(www.terveysportti.fi/pls/ebmg/R2#R2)

Classification of the level of evidence

Code	Level	Definition
A	Strong research-based evidence	Multiple relevant, high-quality scientific studies with homogenic results
B	Moderate research-based evidence	At least one relevant, high-quality study or multiple adequate studies
C	Limited research-based evidence	At least one adequate scientific study
D	No research-based evidence	Expert panel evaluation of other information

Author: Toimitus

Article ID: inf04223 © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd

Classification of the level of evidence

A bizonyítékok szintjének meghatározása

Kód	Szint	Definíció
-----	-------	-----------

Kód	Szint	Definíció
A	Kutatások által alaposan alátámasztott bizonyíték	A tárgyhoz tartozó, több, jó minőségű tudományos tanulmány, egységes eredményekkel
B	Kutatások által közepes mértékben alátámasztott bizonyíték	A tárgyhoz tartozó, legalább egy, jó minőségű vagy több, megfelelő minőségű tudományos tanulmány
C	Kutatások által korlátozott mértékben alátámasztott bizonyíték	A tárgyhoz tartozó, legalább egy, megfelelő minőségű tudományos tanulmány
D	Nem tudományos eredményeken alapuló bizonyíték	Szakértő bizottság következtetése egyéb információk alapján

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.