

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Méhnyakrák

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

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

A méhnyakrák az uterus alsó harmadából, a cervixből kiinduló rosszindulatú daganat. Kialakulhat a méhszáj felszínén, vagy endocervicalisan, a portio laphámjából, vagy az itt elhelyezkedő ectopiás mirigyhámból; valamint a nyakcsatorna hengerhámjából, illetve az endocervix ectopiás laphámjából. A daganatok 85-88 %-a a squamo-columnaris junctio környékén keletkezik. Leggyakrabban a 35-60 éves korban fordul elő, de egyre növekszik a fiatal - 30 év alatti - betegek aránya. A daganat a megjelenési típusát illetően lehet kifelé terjedő, exophyticus rák, az ún. Clark tumor; infiltrative növekvő, endophyticus daganat és magasan a nyakcsatornában kialakuló, okkult, vagy kulisszarák. A daganat viszonylag korán infiltrálja a parametriumokat.

2. Előfordulás

A rosszindulatú női nemiszervi daganatok közül - hazai statisztikai adatok szerint - a méhnyakrák előfordulása az összes nőlakosra vonatkoztatva 25-27 százezrelék, így évente mintegy 1300-1400 megbetegedéssel kell számolni.

Az Amerikai Egyesült Államokban a tömeges szűrővizsgálatok bevezetésével az elmúlt 40 év során a cervixcarcinoma incidenciáját 24-ről 8 százezrelékre sikerült redukálni, ami a mortalitásban 70 %-os csökkenést eredményezett. A skandináv államokban még jobb eredményeket értek el.

3. Etiológia

Kialakulásában számos tényező játszik szerepet:

korán kezdett nemi élet	férfi smegma
sok partner	rossz szociális viszonyok
sok szülés, abortus	alultápláltság
gyulladás	dohányzás
rossz hygienés körülmények	Human Papilloma Virus (HPV)

A méhnyakrák etiológiájában legnagyobb szerepe a humán papillomavírusnak (HPV) van. A fertőződés szexuális úton terjed. A HPV-nek több mint száz altípusa ismeretes, de közülük csak néhány (16, 18, 31, 33, 45) a fokozottan pathogen. A vírus beépül a sejt-genomba, gátolja a suppressor-gének működését, elősegítvén a malignus transzformációt.

4. Praeblastomák, szűrés

A portio hámjában carcinomára jellemző atípusos sejtek vannak, de a basalmembrán ép. Ezen elváltozások megjelölésére a legáltalánosabban a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) elnevezést használják. A hám mélységi érintettségétől függően három fokozata van: CIN I., II., III. A legsúlyosabb CIN III.-ban a hám teljes vastagságát atípusos sejtek foglalják el, ezért kimeríti az in situ carcinoma fogalmát is. A basalmembrán még megtartott, de közvetlen invázió előtti állapotnak felel meg. Újabbán a BETHESDA-rendszer használata kezd

elterjedni hazánkban is, ennek alapján a praeblastomás elváltozások, az ún. squamosus intraepithelialis laesiók (SIL) 2 csoportra oszthatók: low grade és high grade SIL-re (a low grade SIL a CIN I. és CIN II.-öt, míg a high grade SIL a CIN III.-at és az in situ carcinomát foglalja magában). Praeblastomára gyanús leletek esetén HPV-szűrés, illetve tipizálás javasolt.

Az utóbbi évtizedekben a cervicális adenocarcinomák rákelőző állapotaira is egyre nagyobb figyelem irányult. A cervicalis glanduláris intraepithelialis laesiók (CGIN) kimutathatósága lényegesen nehezebb, mint a laphám eredetű dyplasiaké, másrészt gyakran multifocalisak, etiológiájukban döntő szerepe van a HPV 16 és 18-as típusának, szerepük ugyanaz, mint a SIL-ek esetében.

Praeblastomát szabad szemmel nem, hanem kizárólag az ún. diagnosztikus segéd eljárások alkalmazásával (cytológiai és kolposzkópos vizsgálat) valószínűsíthetünk, amikor a méhszáj kolposzkópos megtekintésekor észlelt pathológiás jelek alapján, illetve a cervixről leváló hámsejtek mikroszkópos vizsgálata során merülhet fel kóros hámelváltozás gyanúja.

Rendellenes kolposzkópos leletek: Rendellenes cytológiai leletek (Papanicolaou szerint):

ecetsav pozitív hám	P-III.
jód negatív hám	P-IV.
pontozottság	P-V.
tagoltság	
leukoplakia	
atípusos érrajzolat	

A kolposzkópos és a cytológiai vizsgálatok széleskörűen alkalmazható szűrő módszerek a praeblastomák diagnózisában ill. a daganatok korai felismerésében, a preventióban. Rendellenes kolposzkópos és/vagy cytológiai lelet esetén a beteg életkorát, paritását, gravid állapotát figyelembe véve az elváltozás súlyosságától függően a vizsgálat megismétlése, a beteg állapotának szoros követése, a praeblastoma további fennállása esetén conisatio és szakaszos curette elvégzése javasolt. Exact szövettani diagnózis kizárólag a conisatum részletes histológiai feldolgozásával állítható fel.

5. Szövettani típus

- a) laphámrák (86%)
- b) adenocarcinoma (11 %)
 - mucinosus adenoc.
 - serosus adenoc.
 - endometrioid adenoc.
 - világos sejtes adenoc.
 - mesonephrogen adenoc.
 - villoglandularis adenoc.
- c) egyéb hámeredetű daganatok (3 %)

6. A daganat terjedése

A daganat beszűri a méhnyak stromáját, infiltrálja a parametriumokat, befogja az ureter(ek)e)t, ráterjed a medencefalra. Propagál a hüvelyre, hólyagra, végbélre, ritkán a méhtestre, lymphogén úton a kismedencei regionális nyirokcsomókba, majd metastatizál a para-aorticus nyirokcsomókba. Távoli áttéteket ritkán okoz.

7. Stádiumbeosztás

A méhnyakrákos betegek jelentős részében műtét nem történik, így sebészi-pathológiai stádiummeghatározásra nem kerül sor, ezért méhnyakrákok esetében általában a klinikai, FIGO szerinti, stádiumbeosztást használják.

Stádium	A daganat kiterjedése
0	A daganat csak a hámban van, a basalmembránt nem törte át
I.	A daganat csak a cervixre lokalizálódik
I/A	A tumor átmérője a 7 mm-t, mélységi kiterjedése az 5 mm-t nem haladja meg
I/A1	A tumor átmérője a 7 mm-t, mélységi kiterjedése a 3 mm-t nem haladja meg
I/A2	A tumor átmérője legfeljebb 7 mm-t, mélységi kiterjedése 3-5 mm
I/B	I/A2-nél nagyobb, de a méhnyak határát meg nem haladó daganat
I/B1	A tumor átmérője 4 cm-nél kisebb
I/B2	A tumor átmérője 4 cm-nél nagyobb
II.	A daganat a méhnyakon túlra terjed, de nem éri el a medencefalat, vagy ráterjed a hüvelyre, annak alsó harmada kivételével
II/A	A daganat a parametriumot nem szúri be, a hüvelyre terjed, annak alsó harmada kivételével
II/B	A daganat infiltrálja a parametriumot, de a medencefalat nem éri el
III.	A daganat a parametrium(ka)t a medencefalig beszúri és/vagy eléri a hüvely alsó harmadát
III/A	A daganat a medencefalat nem éri el, a hüvely alsó harmadára is ráterjed
III/B	A daganat eléri a medencefalat vagy hydronephrosis, néma vese van
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. Korai tünetek

Korai stádiumban ritkán okoz panaszokat, közösülés után észlelt, ún. kontakt vérzés, esetleg folyás hívhatja fel rá a figyelmet.

9. Késői tünetek

vérzés, gyakran kontakt vérzés	alsóvégtag lymphoedema
purulens, bűzös folyás	mélyvénás thrombosis
fájdalom	anaemia
dysuria, haematuria	fogyás
tenesmusok, véres széklet	cachexia

II. Diagnózis

1. Anamnézis

A kórelőzmény felvételekor célszerű kitérni az alábbiakra is

- első coitus ideje
- sexualis élet
- partnerek száma
- terhességek száma
- szociális körülmények
- fogamzásgátlók szedése
- immunsztátusz
- IUD alkalmazása

- dohányzás

2. Klinikai stádium meghatározása céljára felhasználható vizsgálómódszerek

feltárás, megtekintés	cysto-, recto-, sigmoideoszkópos vizsgálat
cytológiai vizsgálat	i.v. urographiás vizsgálat
mellkasröntgen vizsgálat	anyagvétele szövettani vizsgálatra
bimanuális vizsgálat	aspirációs cytológiai vizsgálat
rectovaginális vizsgálat	(nyirokcsomóáttét gyanúja esetén)

3. Stádium meghatározása céljára nem alkalmazható, kiegészítő vizsgálatok

- képalkotó vizsgálatok (UH/CT/MRI/PET)
- arteriographia
- lymphangiographia
- csontscintigraphiás vizsgálat
- izotópos renographia

4. Javasolt laboratóriumi vizsgálatok

- vérkép. süllyedés
- vese- és májfunctió vizsgálatok
- vércukorszint-meghatározás
- vércsoport-meghatározás
- tumormarker vizsgálatok (SCC, TPA, TA-4, CEA)
- HPV-tipizálás

III. Kezelés

A daganat kiterjedésétől és a beteg általános állapotától, esetleges egyéb betegségeitől függően műtét, definitív radioterápia ill. kombinált kezelés (műtét és radioterápia) vagy kemoirradiatio; recidíváló daganatokban cytostaticus kezelés végezhető.

1. Műtét

a) *conisatio*

CIN II-III.-ban, gyermekvállalási szándék esetén, amennyiben a kóros elváltozás nem éri el a kimetszés síkját, a kolposzkópos és/vagy cytológiai atípiá miatt végzett diagnosztikus célú conisatiót egyben terápiának is lehet tekinteni; microinvasív daganat, I/A1 stádium esetében is, ha a szöveti érettség nem Grade 3 és ér-, nyirokérbetörés nem észlelhető (nagy kockázatú daganatok)

b) *trachelectomia*

A műtét lényege, a méhnyak eltávolítása hüvelyi mandzsettával és a parametriumok medialis szakaszával együtt. Válogatott esetekben I/A2, I/B és a nagy kockázatú (l. a. pont) I/A1 stádiumban még szülni kívánó nőknél végezhető radikális trachelectomia, nagy kockázatú II/A2, valamint I/B stádiumban kismencedei lymphadenectomiával kiegészítve. I/A stádiumban a műtét előtt laparoscop segítségével diagnosztikus célú mintavétel javasolt a pelvicius nyirokcsomókból.

c) *egyszerű méheltávolítás*

CIN-III.-ban és I/A-1 stádiumban a családtervezés befejezése után, vagy egyéb társ indikáció esetén; valamint I/A-2 stádiumban is, amennyiben a szöveti érettség nem grade 3 és nincs ér- és/vagy nyirokérbetörés. A kismencedei nyirokcsomókból mintavétel javasolt.

d) radikális méheltávolítás

Piver III.-IV. műtét + kismedencei lymphadenectomia (LA), javasolt (a fentebb említett súlyosbító tényezők egyikének megléte esetén) I/A2 stádiumban, valamint I/B, II/A stádiumban, esetenként II/B st. (nekrotikus, sugárresistens) daganatokban. Fiatal betegeknél a petefészkek visszahagyhatók, de célszerű azokat felfüggeszteni, hogy mentesüljenek a post operatív sugárkezelés hatása alól.

e) exenteratio (mellső, hátsó vagy teljes)

Válogatott esetekben II/B stádiumnál előrehaladottabb és elsősorban recidíváló daganatokban jöhet szóba.

Piver a daganat kiterjedésétől függően a radikális méheltávolítás 5 fokozatát határozta meg. A Wertheim-műtétnek a Piver III.- IV. műtét felel meg. A progresszív betegellátás keretében a kiterjesztett radikális műtéteket olyan intézetekben, kórházi osztályokon célszerű elvégezni, ahol az ilyen műtétek végzésére felkészült, nagy jártasságot szerzett műtőszemélyzet és kellő esetszám áll rendelkezésre, emellett a műtéti szövődmények ellátásához szükséges szakorvosok haladéktalanul igénybe vehetők és a korszerű sugárterápiás, illetve onkológiai háttér is biztosított.

Ajánlás

Korai stádiumú cervix carcinoma esetén a radioterápia ugyan olyan hatékonynak tűnik, mint a sebészeti terápia.

Evidencia szint: B

Ajánlás

A radioterápia és a kemoterápia együtt alkalmazva hatékonyabb, mint a radioterápia kemoterápia nélkül (túlélés, remisszió)

Evidencia szint: A

2. Sugárkezelés**a) praeoperatív**

2 x 5-7 Gy HDR-AL (after loading) kezelés alkalmazható az „A” pontra számítva I/A-2, I/B, II/B stádiumban.

b) postoperatív

2 x 5-7 Gy HDR-AL 0,5 cm szövetmélységre számítva csonkbiztosítás céljából és/vagy 40-50 Gy gócdózissal a kismedence ultrafeszültségű fotonbesugárzása javasolt I/B-II/A, valamint operált II/B stádiumban.

c) definitív

II/B, III. stádiumban ill. korábbi stádiumokban, amennyiben műtét valamilyen okból nem történik 5 x 5-7 Gy HDR-AL kezelés az „A”-pontra számítva + 40-50 Gy szimultán ultrafeszültségű fotonbesugárzás a kismedencére box-technikával vagy opponáló mezőkből. A brachy- és teleterápia összdózisa az „A” pontra 65-75 Gy, a „B” pontra 50-55 Gy. A hólyag és a rectum sugárterhelésének a csökkentésére 20-30 Gy leadásától követően középtakarás szükséges. A sugárkezelést konkommittáns kemoterápiával célszerű kiegészíteni (l. alább). Paraaorticus-nyirokcsomóáttét esetén a régióra 40-45 Gy ultrafeszültségű fotonbesugárzás javasolt.

d) palliatív

IV. stádiumú daganatokban csökkent dozírozással, jó regresszió esetén definitív terápia jöhet szóba.

Ajánlás

Előrehaladott stádiumú cervix carcinoma esetén sugárkezelés után alkalmazott adjuváns kemoterápia kevésbé hatékony, mint a radioterápia egyedül

Evidencia szint: A

3. Kemoterápia**a) neoadjuváns**

nagy („bulky”) tumorok megkisebbitése céljából a műtét előtt (az indikációs kör meglehetősen szűk), helyette inkább

b) konkomittáns (radiokemoterápia)

sugárkezeléssel együtt általában 40mg/m²/hét cisplatinnal

c) palliatív

cisplatin monoterápia vagy kombinált kezelés (főként recidív daganatokban):

Cisplatin-5-FU kombináció:

1. nap	cisplatin	75 mg/m ²	3 hetenként
1-4. nap	5-fluoro-uracil	1000 mg/m ² /nap	

Cisplatin-5-FU-epirubicin kombináció:

1. nap	5-fluoro-uracil	500 mg/m ²	
1. nap	epirubicin	80 mg/m ²	3 hetenként
1. nap	cisplatin	70 mg/m ²	

vagy vincristin, bleocin, cisplatin farmorubicin, etoposid különböző kombinációi

4. Gyógyulást befolyásoló tényezők

- stádium
- szövettani típus
- differenciáltság foka
- a daganat nagysága
- a nyirokcsomók érintettsége
- ér-, nyirokérbetörés
- életkor

5. Kórjóslat

Az összes méhnyakrákos betegekre vonatkoztatott 5 éves túlélés: 62-67 %

I/A stádiumban	95-98 %
I/B stádiumban	85-92 %
II. stádiumban	60-70 %
III. stádiumban	43-50 %
IV. stádiumban	0-6 %

IV. Rehabilitáció**V. Gondozás**

A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium Méhnyak daganatok gondozási protokollja alapján.

1. Anamnézis

A széklet- és vizelet változása, vérzés, fogyás, fájdalom stb.

2. Fizikális vizsgálat: általános állapot (WHO értékelés szerint)

Has, kismedence, parametriumok, tapintható nyirokcsomók, végtagduzzanat.

Az 1. évben 2 havonta, a 2. évben 3 havonta, a 3-4-5. évben félévente

3. Képzővizsgálatok

Mellkasröntgen az első évben félévente, utána évenként,

UH, CT vizsgálatok a daganatkiújulás klinikai gyanúja esetén

4. Aspirációs citológia: regionális áttét vagy lokális recidíva gyanúja esetén.**5. Hüvelycitológiai vizsgálat:** félévenként (sugárkezelés zavarhatja az értékelést!)**6. Szöveti vizsgálat:** klinikailag nem egyértelmű lokális recidíva, residuális tumor gyanúja, ill. klinikailag egyértelmű recidíva esetén, az újabb onkoterápia elkezdése előtt.**7. Tumormarker vizsgálat:** SCC, CEA, SeAGP**8. Csontszcintigráfia:** csontfájdalmak esetében.

Monoclonalis jelölt antitesttel végzett immunszcintigráfia (áttétkeresés)

VI. Irodalomjegyzék

1. Concomitant chemotherapy and radiotherapy improve overall survival and progression-free survival compared with radiotherapy alone.
(Level of evidence: A)
Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002225. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently (www.terveysportti.fi/pls/ebmg/ltk.NaytaArtikkeli?p_artikkeli=evd00565#R1)
2. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy is not more effective than radiotherapy alone for advanced cervical cancer.
(Level of evidence: A)
Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, Wu CJ, Liu HS. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1998;40:889-896
The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980606. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software (www.terveysportti.fi/pls/ebmg/ltk.NaytaArtikkeli?p_artikkeli=evd02048#R1)
3. Radiotherapy appears to be as effective as surgery in early cervical cancer
(Level of evidence: B)
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Cervical cancer (cervix uteri). Acta Oncologica 1996;2(suppl 7):57-80
The Database of Abstracts of Reviews Effectiveness (University of York), Database No.: DARE-978129. In: Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update

www.terveysportti.fi/pls/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli=evd02582&p_haku=&p_late=#R1R1

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
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.