

A progesteronreceptor kifejeződésének kórjóslati értéke a HER2-negatív Luminalis-B altípusú emlődaganatokban

SELMECI TÍMEA DR.¹⁺, TÖKÉS ANNA-MÁRIA DR.²⁺, RÓNA ÁGNES DR.¹, MOLNÁR BÉLA ÁKOS DR.³, KENESSEY ISTVÁN DR.¹, SZÉKELY BORBÁLA DR.¹, SZÁSZ A. MARCELL DR.¹, KULKA JANINA DR.^{1*}

¹Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

²MTA-SE Daganatprogressziós Kutatócsoport, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, I. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

*A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a közleményhez.

E-posta: janinakulka@gmail.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

Háttér. Microarray-alapú osztályozásokkal az emlődaganatok új felosztása vált ismertté. Az ösztrogén receptor- (ER) pozitív csoportján belül további alosztályok azonosíthatók, amelyek közül a Her2-negatív, fokozott proliferációs aktivitású (Her2 negatív Luminalis-B-szerű, LUMB1) emlődaganatokat vizsgáltuk meg klinikopatológiai jellemzőik és a progesteronreceptor (PgR) kifejeződése szempontjából.

Betegek és módszerek. 2000 és 2010 közötti időszakban ER-pozitív, Ki67 $\geq 15\%$, Her2-negatív emlőrakkal diagnosztizált 158 beteg patológiai és klinikai adatait elemeztük visszatekintő módon. Vizsgáltuk a betegek életkorát, a daganatok differenciáltsági fokát, a TNM-státuszát és az ER-, PgR-, Her2- és Ki67-kifejeződést immunhisztokémiai módszerrel. A PgR-kifejeződés függvényében elemeztük a patológiai és a klinikai jellemzőket.

Eredmények. A betegek átlagéletkora 57,51 év volt (28–75 év). A 40 év alatti betegek aránya 8,86%. Rövidebb áttétmentes túlélést figyeltünk meg a 40 évnél fiatalabb betegeknél ($P=0,044$). A patológiai T-stádium megoszlása a következő volt: T1 – 42,55%, T2 – 41,48%, T3 – 6,38% és T4 – 9,56%. A nyirokcsomó-érintettség a következők szerint alakult: N0 – 43,05%, N1 – 43,05%, N2 – 11,11% és N3 – 2,77%. Jellemzően a grade (G) 2-es és a G3-daganatok előfordulása volt gyakoribb (46,87% és 45,32%), a daganatok csupán 7,81%-a volt jól differenciált. A vizsgálati csoportban a Ki67-mutató mediánértéke 30% volt. Daganatküülulás az esetek harmadában lépett fel, amely során a csont- és májátét jelentkezett leggyakrabban (55%, illetve 30%). Többszörös áttét az esetek 19,35%-ában volt kimutatható. PgR-kifejeződés alapján 10%-os küszöbértéknél tudtuk szétválasztani a betegeket egy jobb és egy rosszabb kórjóslatú alcsoportra: jobb volt a túlélés az erősen PgR-pozitív daganatok eseteiben. A daganatméret, a nyirokcsomók érintettsége, az érettség (G) és az életkor tekintetében nem találtunk meghatározó különbséget PgR-t erősen és gyengén kifejező daganatok között.

Következtetések. A LUMB1-altípust a G2- és a G3-daganatok gyakoribb előfordulása, a magas Ki67 proliferációs index (átlagosan 30%-os), valamint a távoli áttétek gyakori kialakulása jellemzi. Ezen belül a PgR-t gyengén kifejező LUMB1-emlőrak valószínűleg rosszabb kórjóslatú csoportot alkot, ezt további nagy esetszámú vizsgálatok erősíthetik meg.

Kulcsszavak: emlőrak, progesteronreceptor, ösztrogénreceptor, HER2, Luminalis-B, Luminalis-C

■ ABSTRACT

Background: With the advent of microarray based techniques a new era of breast carcinoma classification has emerged. In the estrogen receptor (ER)-positive group further subtypes can be identified, among them the Her2-negative luminal B-like (LUMB1) tumors, which we have examined for their clinicopathological characteristics and progesterone receptor (PgR) expression.

Patients and methods: During the period of 2000 and 2010 one hundred and fifty-eight ER-positive and Her2-negative breast carcinomas with Ki67-index of more than 15% have been diagnosed. These patients and their samples have been examined for clinicopathological characteristics (age, tumor size, grade, TNM) and immunohistochemical profile (ER, PgR, Her2, Ki67). We have focused on the expression of PgR and its relation to the mentioned factors.

Results: The average age of patients was 57,51 year (range: 28–75). The women younger than 40 years were 8,86% of all cases, and we have noticed a shorter metastasis-free survival for this group ($P=0,044$). Tumor sizes varied in all patients: T1 – 42,55%, T2 – 41,48%, T3 – 6,38% and T4 – 9,56%. Lymph node involvement in all patients was the following: N0 – 43,05%, N1 – 43,05%, N2 – 11,11% and N3 – 2,77%. The tumors were

more likely to be of high grade (grade 2 and 3 being 46,87% and 45,32%, respectively), and only 7,81% were well differentiated. The median Ki67 index was 30%. During progression, which occurred in one third of all cases, liver and bone metastases were the most frequent locations (55% and 30%, respectively). Multiplex metastases were identified in 19,35%. Based on PgR expression the best cut-off value for prediction of prognosis was determined: tendency for better outcome was noted for patients with tumors expressing PgR higher than 10%. Tumor size, nodal status, grade, age did not differ between the low and high PgR expressing breast carcinomas.

Conclusion: The LUMB1 breast carcinomas represent a subgroup with distinct clinicopathological characteristics (high grade tumors, high Ki67 index) and poor prognostic features (development of frequent distant metastases). Among them the low PgR expressing (threshold: 10%) tumors tend to display even worse prognosis which could be confirmed using larger patient cohort in the future.

Keywords: breast cancer, progesterone receptor, estrogen receptor, luminal B and C

■ BEVEZETÉS

Az emlődaganatok nagyfokú különbözőségének hátterében többek között a morfológiájukban tükröződő génkifejeződési mintázatok eredményeként kialakuló szöveti változottság áll. Az eltérő génkifejeződésű daganatok eltérő klinikai megjelenést és viselkedést is mutatnak. A microarray-alapú osztályozások megjelenése óta számos molekuláris csoportosítás vált ismertté. A molekuláris alcsoportok leírása *Perou és munkatársai* (1–2) nevéhez fűződik, akik 2000-ben cDNS-microarray-k segítségével elemezték emberi emlődaganatokat, és létrehozták ezek „molekuláris portréját”. Ma a hormonreceptor-pozitív emlőrákok kezelésében a hormonkezelés alapvető jelentőségű. Megfigyelték azonban, hogy míg a betegek nagy részében a kiújulás és a halálozás esélye csökkent az endokrinkezelés hatására, az esetek egy jelentős része eleve nem válaszol vagy ellenállást fejleszt ki a kezelésre, és emiatt rosszabb a kimenetel (3–4). Ebből arra lehetett következtetni, hogy az ER-pozitív csoporton belül még további alcsoportok állíthatók fel. *Sorlie és munkatársai* (5) génkifejeződési vizsgálat alapján az ER-pozitív csoportot felosztották Luminalis-A, -B és -C csoportra. A Luminalis-A csoportnál volt a legnagyobb az ER α -képződés. A Luminalis-B és -C csoportnál az ER-rel szabályozott gének visszafogottabban működtek. Azóta számos vizsgálat eredménye alapján a 2013-as St. Gallen-i nemzetközi szakértői egyeztetés (6–10) a következő alcsoportokat állította fel az ER-, a PgR-, a Her2- és a Ki67-fehérjeképződés alapján.

- Luminalis-A-szerű (LUMA): ER-pozitív és PgR-pozitív, alacsony Ki67-index, HER2-negatív, a „kiújulási veszély” alacsony, Her2-negatív

- Luminalis-B-szerű (LUMB1): ER-pozitív és Her2-negatív, és a következők közül legalább egy teljesül: magas Ki67, PgR negatív/csökkent, a „kiújulási veszély” fokozott; HER2-pozitív
- Luminalis-C-szerű (LUMB2): ER-pozitív és Her2-pozitív, bármely PgR, bármely Ki67, Her2-pozitív
- Nem Luminalis: ER-negatív, PgR-negatív, Her2-pozitív
- Hármás negatív: ER-negatív, PgR-negatív, Her2-negatív

Újabbban egyre több vizsgálat foglalkozik a PgR kórjósati és az esetleges előrejelző szerepével. A Luminalis-daganatok között a PgR csökkent képződése az erőszakosan növekvő és a hormonokra kevésbé érzékeny daganatcsoportra jellemző. Az ilyen daganatokban alacsonyabb ER-szintet, nagyobb daganatméretet, fokozott sejtburjánzást, több hónalj nyirokcsomóáttétet, aneuploid DNS-állományt és a növekedési faktor-receptorok fokozott képződését találták (11). *Cancello és munkatársai* (12) a PgR szerepét vizsgálták a kiújulás szempontjából az eleve kedvezőtlenebb kilátásúnak tartott Luminalis-B típusú daganatokban. A Luminalis-B tumorokat négy további alcsoportra osztották a Her2- és PgR-képződés alapján: ER+/PgR+/Her2-; ER+/PgR-/Her2-; ER+/PgR-/Her2+ és ER+/PgR+/Her2+, és azt a következtetést vonták le, hogy a PgR-kifejeződés hiánya rövidebb áttétmentes és teljes túlélési idővel jár mind a Her2-pozitív, mind a Her2-negatív csoportban. Figyelembe véve, hogy a LUMB1- emlőrákok kezelése igen nehéz, így számos kutatás folyik újabb kezelési célpontok felfedezésére. Jelen munkában a LUMB1- emlődaganatokat vizsgáltuk többek között a PgR kifejeződése szempontjából is. A PgR-képződés mértékét klinikopatológiai faktorokkal és betegkövetési adatainkkal vetettük össze.

■ BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

2000 és 2010 között intézetünkben ER-pozitív, Her2-negatív és Ki67-index $\geq 15\%$ emlőrákkal diagnosztizált betegeink patológiai és klinikai adatait elemeztük utólagosan. A követési adatokat az egyetem MedSolution rendszeréből, míg a patológiai adatokat a II. Sz. Patológiai Intézet leleteiből gyűjtöttük ki a területi etikai bizottság engedélyével (SE-IKEB 77/2007). Az össztúlélési adatokat az Országos Népegészségügyi Intézet szolgáltatta. Vizsgálatunkban elemeztük a betegek életkorát, a daganat differenciáltsági fokát, TNM-státuszt és az ER-, PgR-, Her-2 és Ki67-képződését. A betegek korcsoportjainak kialakítását az elsődleges daganat megállapításakor feljegyzett életkor szerint végeztük. Tanulmányunkban elemeztük az életkor lehetséges kórjósati szerepét a távoliáttétmentes és teljes túlélési adatok tükrében a 35 éves, a 40 éves és 45 éves korhatárnál egyaránt. A daganatok szövettani differenciáltság szerinti besorolása az Elston/Ellis által módosított Bloom–Richardson-módszer (Nottingham grade) (13), míg a TNM-felosztás az „American Joint Committee on Cancer” és az „International Union for Cancer Control” (AJCC-UICC) 7. kiadásának ajánlása alapján történt (14). Meghatároztuk

az áttétmentes túlélést (distant-metastasis free survival, DMFS), amely az elsődleges daganat kórismézésétől az első távoli áttét megjelenéséig eltelt időt jelenti hónapban megadva. Emellett meghatároztuk a teljes túlélést is (overall survival, OS), amely a betegség megállapításától a daganatnövekedés miatti halál időpontjáig eltelt idő, hónapban számolva. Esetenként egyes patológiai és klinikai mutatók nem álltak rendelkezésre.

Az ER, PgR, Her2 és Ki67 immunhisztokémiai meghatározását az 1. táblázatban bemutatott ellenanyagokkal és hígításokkal végeztük.

1. táblázat. A négy protein kimutatására használt antitestek, gyártói és alkalmazott hígításai

Antigén	Forgalmazó	Antitest	Hígítás
ER	Novocastra	6F11	1:200
PgR	Novocastra	312	1:200
HER2	Novocastra	CB11	1:150
Ki67	DAKO	MIB1	1:100

Hormonreceptor-pozitívnak tekintettük a daganatokat, ha a ráksejtek >1%-a pozitívan jelölődött (az ASCO/CAP ajánlás alapján) (15). A PgR tekintetében a statisztikai számításoknál csökkent és fokozott kifejeződési csoportokat állítottunk fel a receptorképződés mértéke alapján („PgR-low” és „PgR-high”). Mivel kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a PgR-képződés szerepéről, jelen vizsgálatban két határértéket teszteltünk (5%-os és 10%-os küszöbvel). A Ki67-indexet a daganat reprezentatív metszetében becsléssel meghatározott pozitívan festődő ráksejtmagok százalékos arányában adtuk meg. A Her2-státusz meghatározása a vizsgált időszakban érvényes ASCO/CAP ajánlás szerint történt (16). Így ezen feltételeknek megfelelően összesen 158 beteg adatait elemeztük.

STATISZTIKAI SZÁMÍTÁS

A túlélések elemzését a Kaplan–Meier-módszerrel végeztük; a log-rank eljárás jellemezte a kórjóslati csoportok túlélése közötti statisztikai különbséget. A kategorikus adatokat a khi-négyzet-próba és Fischer-féle egzakt teszt segítségével elemeztük. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük a különbséget azokban az esetekben, ahol $p < 0,05$. A statisztikai analízist Statistica 11.0 szoftverrel végeztük (StatSoft, Tulsa, OK, USA)

EREDMÉNYEK

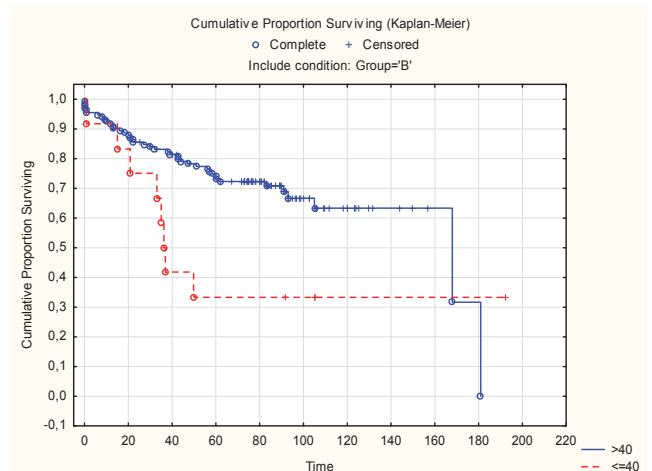
A 158 beteg klinikopatológiai jellemzőit a 2. táblázatban ismertetjük.

2. táblázat. A vizsgálat betegeinek, valamint tumorainak patológiai és klinikai jellemzői, illetve azok százalékos eloszlása a LUMBI csoportban

Vizsgált paraméterek	N	%
T1	40	25,31%
T2	39	24,68%
T3	6	3,79%
T4	9	5,69%
Nincs adat	64	40,50%

Vizsgált paraméterek	N	%
N0	31	19,62%
N1	31	19,62%
N2	8	5,06%
N3	2	1,26%
Nincs adat	86	54,43%
Grade 1	10	6,32%
Grade 2	60	37,97%
Grade 3	58	36,71%
Nincs adat	30	18,98%
Metasztázis:		
Nincs	105	66,45%
Szoliter	20	12,65%
Multiplex	30	18,98%
Nincs adat	3	1,89%
Kezelést kapott:		
Hormon- és/vagy kemoterápia	101	63,92%
Anti-HER2 terápia	–	–
Nem kapott kezelést	3	1,90%
Nincs adat	54	34,18%
Életkor:		
45 év alatt	26	16,45%
45 év felett	132	83,54%
Összesen	158	

A betegek átlagéletkora 57,51 év volt a daganat felismerésének idején (28–75 év). A 35 év alatti betegek aránya 5/158 (3,16%). 40 éves korhatárnál a 40 év alattiak és felettiak százalékos aránya 14/158 (8,86%) és 142/158 (91,14%). Az életkor kórjóslati szerepét elemezve szignifikánsan rosszabb áttétmentes túlélést figyeltünk meg a 40 évesnél fiatalabbaknál, szemben a 40 év felettiakkal ($p = 0,044$) (1. ábra).



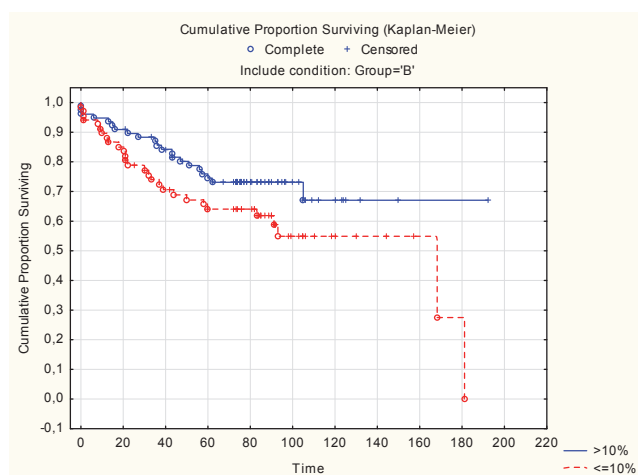
1. ábra. Metasztázismentes túlélés az életkor függvényében ($p = 0,044$)

A daganatméret 94 esetben volt ismert. Ezek százalékos megoszlása a következő volt: T1 – 40/94 (42,55%), T2 – 39/94 (41,48%), T3 – 6/94 (6,38%) és T4 – 9/94 (9,56%). A nyirokcsomók érintettségéről 72 esetben rendelkezünk megbízható adatokkal; az eloszlás a következő volt: N0 – 31/72 (43,05%),

N1 – 31/72 (43,05%), N2 – 8/72 (11,11%) és N3 – 2/72 (2,77%). Differenciáltsági fok: a G2-es (60/128) és a G3-as (58/128) rákok előfordulása volt gyakoribb (46,87% és 45,32%), míg a daganatok csupán 7,81%-a (10/128) volt besorolható a G1-es csoportba. A Ki67-index mediánértéke 30%. 155 beteg sorsáról voltak adataink. A betegek 32,25%-ban (50/155) alakult ki távoli áttét a vizsgált időszakban. Az egyedüli áttéteknél vizsgáltuk ezek elhelyezkedését: a csont- (28/50) és májáttét (15/50) volt a leggyakoribb távoli áttét (55%, illetve 30%). Többes áttét az esetek 19,35%-ában volt kimutatható.

A PgR-KIFEJEZŐDÉS ÉS A KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS
A PgR-képződés függvényében elemeztük a patológiai és a klinikai jellemzőket. Mivel kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a PgR-kifejeződés szerepéről és mértékéről, jelen vizsgálatban az 5 és a 10%-os küszöbértékekkel számoltunk. A 158 vizsgált eset közül a daganatok 39,87%-ában (63 eset) 0–5% közötti, míg 44,93%-ában (71 eset) 0–10% közötti PgR-képződés volt kimutatható.

Jelen vizsgálati csoportban a 10%-os küszöbértéknél tudtuk szétválasztani a betegeket egy jó és egy rosszabb prognózisú alcsoportra: a PgR-t fokozottan képző daganatok esetében kedvezőbb a túlélési arány (2. ábra). A daganatnagyság, a nyirokcsomó-érintettség, a daganatérlettség, az életkor tekintetében viszont nem találtunk meghatározó különbséget összehasonlítva a csökkent és a fokozott PgR-t képző (0–10%, illetve >10%) betegcsoportokat ($p=0,311$; $p=0,315$; $p=0,927$ és $p=0,433$).



2. ábra. Metasztázismentes túlélés a PgR-expresszió függvényében a vizsgált LUMB1 alcsoporton belül – 10%-os határértékekkel számolva ($p=0,07$)

MEGBESZÉLÉS

Az eredmények alapján a Her2-negatív Luminalis-B csoportban a G2-es és 3-as daganatok vannak többségben. Ezt támasztja alá Park és munkatársainak (17) vizsgálata is, amelyben a Luminalis-B csoportban a magasabb grade-ű daganatok gyakoribb előfordulását találták. A Ki67-index előrejelző

és kórjóslati értéke számos vizsgálat tárgyát képezi, a „cut-off” értékében azonban még nem született egységes álláspont. Egyes tanulmányok 10, 14 vagy 20%-ot, míg mások az átlag vagy medián értékét alkalmazzák határértéknek (18). A vizsgálok közötti különbözőség ellenére bizonyossá vált, hogy a nagyobb Ki67-index rosszabb kimenetelt jelent. Azambuja és munkatársai (19) 68 tanulmányt elemző metaanalízis alapján megerősítették, hogy a nagy Ki67-index a kiújulások nagyobb kockázatát és rövidebb túlélési időt von maga után. Cheang és munkatársai (18) vizsgálatukban 13,25%-os értéket határoztak meg, amelynek segítségével a Luminalis-A és a Luminalis-B csoport a legmegfelelőbbben különíthető el egymástól. Cserni és munkatársai (20) több központból származó emlőrákot elemezve azt találta, hogy a Ki67 képződésének középértéke az ER-pozitív, Her2-negatív csoportban 14% volt. Ezen érték pontos meghatározása az IHC-eredmények pontos kiszámításának nehézségei miatt azonban esetleges, ezért az alcsoportok elkülönítésekor a 15%-os határértékkel dolgoztunk a jelen vizsgálatunkban. Az általunk elemzett betegcsoportban a Ki67 mediánértéke 30% volt.

Az áttétek helyét tekintve a HER2-negatív Luminalis-B emlődaganatok esetén az önálló áttétek több mint felét (55%) a csontáttétek alkották. Ezt támasztja alá Kennecke és munkatársai (21) tanulmánya is, amelyben a molekuláris alcsoportok áttétmintázatát vizsgálták: a Luminalis-B daganatoknál a csontáttétek előfordulása volt a leggyakoribb.

A PgR-képződés jelentőségét az utóbbi időben egyre több tanulmány vizsgálja, és ezek azt mutatják, hogy az alacsony PgR-szint okaként az ER és a Her2 jelátviteli utak közötti kapcsolat fokozott aktivitása jellemző. Ennek következtében a PgR képződése csökken (22). A PgR immunhisztokémiai kimutatása releváns határértékének megadásához azonban jelenleg nincsenek egységes ajánlások az irodalomban. Prat és munkatársai (23) vizsgálatukban 20%-nál adták meg ezt az értéket statisztikai elemzés alapján. A teljes túlélést és a betegségmentes túlélést vizsgálva azt találtuk, hogy a PgR-képződés függvényében – 10%-os határértékkel számolva – a DMFS időszaka hosszabb volt a PgR-t fokozottan képző daganatos betegeknél, bár a különbség a statisztikai szignifikanciaszintet nem éri el. Bardou és munkatársai (24) univariáns elemzéssel azt figyelték meg, hogy az ER+/PgR+ daganatok hosszabb 5 éves betegségmentes túlélést (82,5%) mutattak, mint az ER+/PgR- rákok (73,8%). Ezt az irányít látták az 5 éves teljes túlélést tekintve is. Multivariáns analíziseket is végeztek, amelynek eredményeként azt figyelték meg, hogy a visszaesés és a halálozás viszonyított kockázatát tekintve az ER+/PgR+ és az ER+/PgR- daganatok jobb kórjóslatúak, mint az ER-/PgR- rákok, ebben az esetben azonban az ER+/PgR+ és az ER+/PgR- daganatok között a látható különbség ellenére nem kaptak szignifikáns eredményt (24).

2013-ban Ciriello és munkatársai (25) nagy esetszámú Luminalis-A típusú emlődaganatok genetikai mintázatát vizsgálták, és azt találták, hogy legalább négy altípus különíthető el

a Luminalis-A alcsoporton belül, amelyeknek kórjólati jelentőségük van. A LUMB1-daganatok prognózisa számos elemzés alapján rossznak tekinthető, így bármilyen vizsgálat, amely segít elkülöníteni a várhatóan jobb vagy rosszabb kimenetelű betegcsoportokat, klinikai jelentőséggel bírhat (11, 18). Egy tanulmány szerint a TP53-gén hibája független prognosztikus faktornak bizonyult a Luminalis-B daganatok esetében (26). Jelen vizsgálatunk alapján a LUMB1-típusú daganatok rossz prognózisú csoportot képeznek a hormonreceptor-pozitív daganatok között. Ebben az altípusban a grade 2-es és grade 3-as tumorok magas előfordulása, a magas Ki67 proliferációs index (átlagosan 30%-os), valamint a távoli metasztázisok gyakori kialakulása további elemzésre sarkall, amely jobban előretehető e daganatok várható viselkedését. PgR-t alacsonyan expresszáló LUMB1-emplőcarcinomák prognosztikai szempontból valószínűleg egy kifejezetten rossz prognózisú csoportot alkotnak, ezt további nagy esetszámú vizsgálatok erősíthetik meg. Az emlőcarcinoma alcsoportjain belül azonosított eltérő prognózisú kisebb csoportok meghatározása hatékonyabb kezelést tehet lehetővé.

■ KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szász A. Marcell az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával, a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között végezte munkáját.

IRODALOM

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
2. Penzvalto Z, Mihaly Z, Gyorffy B. [Gene expression based multigene prognostic and predictive tests in breast cancer]. *Magy Onkol* 2009;53:351–9.
3. Bianchini G, Pusztai L, Karn T, Iwamoto T, Rody A, Kelly C, et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2013;15:R86.
4. Zhang MH, Man HT, Zhao XD, Dong N, Ma SL. Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review). *Biomed Rep* 2014;2:41–52.
5. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869–74.
6. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Mobus V, et al. 13th st. Gallen international breast cancer conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus - opinion of a german team of experts (zurich 2013). *Breast Care (Basel)* 2013;8:221–9.
7. Yanagawa M, Ikemoto K, Kawauchi S, Furuya T, Yamamoto S, Oka M, et al. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Res Notes* 2012;5:376.
8. Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012;23:2997–3006.

9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206–23.
10. Prat A, Parker JS, Fan C, Perou CM. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:301–6.
11. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologies* 2012;6:289–97.
12. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. *Ann Oncol* 2013;24:661–8.
13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19: 403–410. *Histopathology* 2002;41:151–2, discussion 2–3.
14. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471–4.
15. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:e48–72.
16. Hanna WM, Ruschhoff J, Bilous M, Coudry RA, Dowsett M, Osamura RY, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol* 2013.
17. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012;21:50–7.
18. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.
19. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504–13.
20. Cserni G, Voros A, Liepniece-Karele I, Bianchi S, Vezzosi V, Grabau D, et al. Distribution pattern of the Ki67 labelling index in breast cancer and its implications for choosing cut-off values. *Breast* 2014;23:259–63.
21. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271–7.
22. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7721–35.
23. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:203–9.
24. Bardou VJ, 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;21:1973–9.
25. Ciriello G, Sinha R, Hoadley KA, Jacobsen AS, Reva B, Perou CM, et al. The molecular diversity of Luminal A breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:409–20.
26. Silwal-Pandit L, Moen Volla HK, Chin SF, Rueda OM, McKinney SE, Osako T, et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2014.

Elhízott nők fogamzásgátlása

BITÓ TAMÁS DR.

Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

E-posta: bito.tamas@med.u-szeged.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

Az elhízás számos betegség kockázatát növeli, amelyek a hormonális fogamzásgátlás ellenjavallatát képezhetik. Esetleges társuló betegségek fennállását alapos kivizsgálással kell kizárni vagy megerősíteni. Az egyes fogamzásgátló módszerek előnyeit és kockázatait ezek figyelembevételével egyedileg kell mérlegelni és személyre szabva kiválasztani.

A közlemény egyrészt rövid áttekintést nyújt a hormonális fogamzásgátlás hatékonyságáról, hatásáról a testtömegre, előnyeiről és kockázatairól (mélyvénástrombózis-hajlam, szív- és érrendszeri betegségek, emlőrák, magas vérnyomás, szénhidrát- és zsíryanycsere-zavarok) elhízás esetén. Másrészt útmutató az elhízott nők kivizsgálásához, követéséhez. Továbbá összefoglalja a fogamzásgátló módszer kiválasztásának irányelveit a cukorbetegség és a policisztáspetefészkek-szindrómában szenvedőknél, valamint tájékoztat a hormonális fogamzásgátlás ellenjavallatairól elhízás esetén.

Kulcsszavak: elhízás, fogamzásgátlás, szív- és érrendszeri betegségek, cukorbetegség, emlőrák

■ ABSTRACT

Obesity increases the risk of several diseases which might be considered as an absolute or a relative contraindication of hormonal contraception. Possible comorbidities must be carefully assessed and either verified or excluded. These must be considered during the evaluation of risks and benefits of a given contraceptive method prior to the decision should be tailored to the woman's need. This publication on one hand provides a short overview regarding the efficacy, effect on body weight, non contraceptive benefits and risks (susceptible deep venous thrombosis, cardiovascular diseases, breast cancer, hypertension, alterations in carbohydrate and lipid metabolism) of hormonal contraception in case of obesity. On the other hand it also provides some recommendations concerning the assessment and follow up and serves as a guideline for the selection of the contraceptive method, furthermore, summarises the contraindications of hormonal contraception in case of obesity.

Keywords: obesity, contraception, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, breast cancer

■ BEVEZETÉS

Az elhízás gyakorisága a fejlett országokban folyamatosan nő. Ez hazánkban is megfigyelhető, és nem kivétel ez alól a fogamzóképes korban lévő női népesség sem. Az elhízás megítélésére három módszer alkalmazható: a testtömegmutató (BMI-index; nem tükrözi a zsírszövet elhelyezkedését), a derék/csípő hányados (nem tükrözi a testtömeget) és a haskörfogat (fajfüggő).

Az elhízás olyan endokrin kórképnek tekinthető, amely más endokrin működésre is hatással van (ritka és rendszertelen menstruációk, valamint csökkent fogamzóképeség), fokozott daganatkockázattal jár (emlő- és méhtrák, mióma), továbbá számos betegség kockázatát is növeli (magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek, agyvérzés, mélyvénás trombózis [VTE], szénhidrát-anyagcsere-zavarok [emelkedett éhgyomri vércukorszint, csökkent cukortolerancia, 2-es típusú cukorbetegség], hyperlipidaemia, epekövesség).

Az elhízáshoz társuló betegségek és fokozott kockázatok népegészségügyi feladatot jelentenek. A magas vérnyomás kialakulásának hátterében az esetek 26%-ában az elhízás áll (1). Jelentős túlsúly esetén (BMI > 29 kg/m²) a szívinfarktus relatív kockázata (RR) 36-szoros (2), súlyos kövérség (BMI > 35 kg/m²) esetén a 2-es formájú cukorbetegség kialakulásának (RR) 61-szeres (2), míg kifejezett elhízásnál (BMI > 40 kg/m²) a mélyvénás trombózis (RR) 27-szeres (3).

A szövődmények kialakulásában azonban nemcsak önmagában a testtömeg számít, hanem a zsírszövet elhelyezkedése is óriási jelentőséggel bír. Közismert, hogy míg a „körtetípusú” (nőies jellegű) elhízás nem jár a szív- és érrendszeri betegségek nagyobb kockázatával, addig az „alma”- (centrális típusú vagy férfias jellegű) elhízás jelentős mértékben növeli.

A szív- és érrendszeri megbetegedésekhez vezető hypertonia, a szénhidrát- és zsíryanycsere-zavarok kóreltani hátterében

gyakran kimutatható az elhízással járó inzulinrezisztencia és az ennek következményeként fellépő hiperinsulinaemia.

Tulajdonképpen egy olyan „ördögi körrel” állunk szemben, ahol az inzulinrezisztencia károsítja az endotheliumot, amelynek működészavara – amellet, hogy növeli az érateresztést, microalbuminuriához, vérnyomás-emelkedéshez, fokozott vér-alvadáshoz is vezet – tovább fokozza az inzulinrezisztenciát.

Polycystás ovarium szindróma (PCOS) esetén egy másik „ördögi körrel” is számolnunk kell: a hiperandrogén állapot férfias jellegű elhízáshoz, ezáltal inzulinrezisztencia kialakulásához vezet. Az ezzel gyakran együtt járó hyperinsulinaemia fokozza a petefészkek androgéntermelését, egyúttal csökkenti a máj nemihormon-kötőfehérje (SHBG) termelését, így tovább fokozva az androgének képződését.

A mineralokortikoidok, glukokortikoidok, nemi szteroidok szteránvázas vegyületek lévén, mind a koleszterinből képződnek, így elhízás esetén az emelkedett szérumlipidszint és a környéki zsírszövet aromataz aktivitása révén több ösztrogén is keletkezik.

Mindezek alapján érthető, hogy az ideális testsúlyhoz viszonyított állapot egy olyan szempont, amelyet mindenképpen figyelembe kell venni a fogamzásgátló módszer megválasztásánál, még akkor is, ha nem társulnak hozzá egyéb szövödmények.

■ EGYÜTTES HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS (CHC)

A CHC ösztrogén alkotórésze többségében az etinil-ösztrodiol (EE), viszont egy újabban bevezetett készítmény a természetes 17 β -ösztrodiolt (E2) tartalmazza. Az egyenletes ösztrogénszintet EE esetén a 17 α -etinil csoport biztosítja, amely gátolja az EE átalakulását E2-vé, illetve ösztroinná (E1), ugyanakkor ez felelős a májenzimek képződésének jelentős fokozásáért. A CHC számos mellékhatásáért elsősorban az EE a felelős: a májfehérjék (vér-alvadási faktorok) szintjének változása, VTE kockázata, CYT P450 enzimképződés (gyógyszer-kölcsönhatások).

A gesztagén összetevők androgénhatása, illetve antiandrogenitása attól függ, hogy milyen erősen kötődnek az androgénreceptorokhoz, illetve hogy azon keresztül fejtenek-e ki hatást, vagy csak elfoglalják a helyet a tesztoszteron elől. Az egyes gesztagének androgén- és ösztrogénhatása általában egymással ellentétes: minél nagyobb egy gesztagén androgenitása, egyúttal annál kifejezettebb az antiösztrogenitása, illetve minél nagyobb az antiandrogénhatás, annál kifejezettebb az ösztrogenitása.

■ HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS CSAK GESZTAGÉNTARTALMÚ KÉSZÍTMÉNNYEL

Hatékony és biztonságos fogamzásgátlás csak gesztagének adásával is elérhető: az ösztrogén elsődleges szerepe ugyanis a méhnyálkahártya rögzítése és a csontsűrűség megőrzése.

A csak gesztagéntartalmú készítmények (tabletta [POP], injekció, implantátum, levonorgestrelt kibocsátó méhen belüli eszköz [LNG-IUS]) hatásmódja az ovuláció gátlásán, a méhnyálkahártya elsorvasztásán és a méhnyaknyák viszkozitásának fokozásán alapszik.

■ ELHÍZÁS ÉS HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS

Elhízás esetén bizonyos fogamzásgátló módszerek elméletileg kevésbé hatékonyak lehetnek, további súlygyarapodáshoz vezethetnek, bizonyos „nem kontraceptív” előnyök még fontosabbak bizonyulhatnak, ugyanakkor fokozott kockázattal járhatnak.

A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS HATÉKONYSÁGA ELHÍZÁS ESETÉN

Az elhízás hatása a hormonális fogamzásgátlás hatékonyságára nehezen ítéltető meg, mivel egyrészt az elhízottakat a legtöbb vizsgálatból kizárják, másrészt az elhízás (és az életkor előrehaladása) csökkenti a fogamzóképeséget, ezért minden védekezési módszer hatásosabbnak tűnik. A hormonális fogamzásgátlás elméletileg kevésbé hatékony lehet elhízás esetén, mivel megváltozhat a hatóanyagok farmakokinetikája, másképp bomlanak le a szteroidhormonok, továbbá szerepe lehet a nagyobb keringő vértérfogat hígító hatásának is (4). Mindezekből eredően azonban mégsem csökken az CHC hatékonysága. A testsúly nem befolyásolja a csak gesztagént tartalmazó módszerek hatékonyságát (5–7).

A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS HATÁSA A TESTSÚLYRA

Nem bizonyított, hogy az CHC-k kedvezőtlenül hatnának a testsúlyra (8), míg a csak gesztagéntartalmú módszerek bizonyítottan szignifikáns testtömeg-növekedést okoznak (9), sőt a depo-medroxyprogeszteron-acetát (depo-MPA) abbahagyásának gyakori oka a jelentős testtömeg-növekedés, különösen az elhízottaknál (10).

A hormonális fogamzásgátlás „nem kontraceptív” előnyei

A hormonális fogamzásgátlás bizonyos „nem kontraceptív” előnyei még jelentősebbek az elhízott nőknél. Az összetett hormonális fogamzásgátlás (akár tablettá, akár hüvelygyűrű vagy a hazánkban nem forgalmazott tapasz) esetén ilyenek a rendszeres vérzés, valamint a vérzés mennyiségének és görcsösségének csökkentése mellett a méhtrák elleni védőhatás. A csak gesztagéntartalmú módszerek (POP, injekció, implantátum, LNG-IUS) előnyei a nagyfokú biztonságosság és a méhnyálkahártyára kifejtett védőhatás (11).

A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS HÁTRÁNYAI ELHÍZÁS ESETÉN

Mélyvénástrombózis- (VTE) hajlam

A CHC-k különböző formái (tablettá, bőrön keresztül, hüvelyi) hasonló előnyökkel és hátrányokkal járnak. A bőrön keresztül hormonpótló kezeléssel (HRT) ellentétben, a fogamzásgátló tapasznál nem csökken a VTE kockázata a tablettákhoz viszonyítva (12–13).

A túlsúly mértékével párhuzamosan nő a VTE kockázata: 25–29 kg/m² közti BMI esetén 4,7, 30–34 kg/m² közötti BMI esetén 6, míg >35 kg/m² BMI esetén már 10,4 VTE jut 10 000 nőre (11). Az életkor is számít, hiszen a 30–39 év közöttiekhez képest a 40–44 éves korosztályban kétszer olyan gyakori a VTE kialakulása az összetett hormonális fogamzásgátlás mellett (11).

Elsősorban az ösztrogén (általában az EE) felelős a fokozott mélyvénástrombózis-hajlamért, amely viszonylag gyakori szövödmény (4–5/10 000 nő), és főleg az alkalmazás első néhány hónapjában jelentkezik, viszont kicsi a halálozása. A fogamzásgátló készítmények EE-tartalmának 50 µg alá csökkentésével párhuzamosan csökkent a VTE kockázata is, ám 30–35 µg EE-mennyiség alatt a dózis további csökkentése (15–20 µg EE) már nem vezetett a VTE előfordulásának további csökkenéséhez (14).

Nem elhanyagolható a gesztagén szerepe sem: a harmadik generációs gesztagének szedésekor a VTE kockázata háromszor akkora, mint a második nemzedéki levonorgestrellel (LNG) (15).

A csak gesztagéntartalmú fogamzásgátló módszerek VTE-kockázata általában nem nagyobb, kivéve a depo-MPA-t, ahol a kockázatok meghaladják a várható előnyöket (16). Bár egy újabb közlemény szerint elhízás esetén is biztonságos a depo-MPA adása, még 45 éves kor fölött is a várható előnyök meghaladják a kockázatot (11), azért mégsem árt óvatosnak lenni az elhízott, szív-érrendszeri betegségre hajlamos, 40 év feletti nőknél.

Koszorúér-betegség (CVD) és szélhűdés (stroke)

A CVD és a szélhűdés sokkal ritkább a CHC-t szedő nőknél, mint a VTE, de sok halálos kimenetelű. A természetes ösztrogén (ösztradiol-valerát [EV] és E2) elméletileg előnyös lehet elhízottaknál a CVD szempontjából, de ez nem bizonyított.

Míg a kis mennyiségű CHC nem növeli a szívinfarktus kockázatát nem dohányzó, szabályos vérnyomású nőknél, további kockázati tényezők – mint például a dohányzás, magas vérnyomás, migrén, trombophilia – fennállása esetén elhízottaknál ellenjavallt a CHC. A harmadik nemzedéki gesztagének előnyösebbek lehetnek a korábbiaknál (a VTE- és a CVD-kockázat kiegyenlíti egymást) (17).

A szélhűdés kockázata az elhízás mértékével nő, de a fogamzóképes korban igen ritka. Nem dohányzó, nem elhízott, nem magas vérnyomású nőknél is már kis mennyiségű CHC is lényegesen nagyobb kockázattal jár: 4,1/100000 nő (18), az elhízás azonban 4,6-szorosára növeli a veszélyt (19).

Emlőrák

Az emlőrák kockázata az életkorral szignifikánsan nő a fogamzóképes korban. Elhízottaknál a változókor után

gyakoribb, ennek hátterében az aromatáz által, az androgénekből előállított ösztrogének állnak. A 18 éves korban elért testsúlyhoz képest 25 kg hízás 45%-kal növeli, míg 10 kg fogyás 57%-kal csökkenti a változókor utáni emlőrák kockázatát (20).

A hormonális fogamzásgátlás – feltehetően a gesztagének köszönhetően – csökkenti a jóindulatú emlőbetegségek előfordulását, ez a védőhatás azonban nem érvényesül, ha az emlőben rákelelőző állapot van (21). Az emlőrák veszélye (RR) 1,24-szeres CHC-t szedőknél, ez a szedés abbahagyása után fokozatosan csökken, és 10 év után már nem mutatható ki különbség (22). Bár az ezt leíró, 1996-ban közölt, 54 tanulmányt összesítő közleményben nem találtak összefüggést a fogamzásgátló szedés tartama és az első szülés ideje között, mégis célszerű figyelembe venni, hogy napjainkra hazánkban jelentősen megnőtt az anyák életkora az első baba vállalásakor, miáltal megnőtt az első szülés előtti biztonságos védekezést igénylő időszak, továbbá az életkor növekedésével a túlsúlyosak aránya is nőtt. Míg korábban a nők jelentős része 35 éves korára már befejezte a szüléseket, és ezután már viszonylag fiatalabb korban gyakran alkalmazták a hormonmentes méhen belüli fogamzásgátló módszert (IUD), addig manapság sokan ezen életkor után tervezik szülni első (és sajnos gyakran egyetlen) gyermeküket. Ezáltal az emlődaganatok száma hazánkban nemcsak emelkedhet, hanem fiatalabb életkorban is jelentkezhet. Bár egyelőre nincs erre vonatkozó irodalmi adat, elképzelhető, hogy a természetes ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók előnyösebbek lehetnek az EE-tartalmúaknál.

A csak gesztagéntartalmú módszerek alkalmazása valószínűleg nem fokozza (22–23), míg a LNG-IUS biztosan nem fokozza (24) az emlőrák kockázatát.

További kockázatok

Figyelembe véve a hormonális fogamzásgátlás vérzsírokra gyakorolt hatását, a jelentős mértékű hyperlipidaemia – amely elhízáshoz gyakran társulhat – ellenjavallatot képezhet.

Közismert, hogy a hormonális fogamzásgátlás szignifikáns, de csak kismértékű és általában átmeneti vérnyomás-emelkedést okoz. Mind a szisztolés, mind a diasztolés érték emelkedik valamelyest, de csak az esetek mintegy 4%-ánál lépi át a hipertonia határát. Az elhízott, inzulinrezisztens nők esetében a CHC hatására fellépő magas vérnyomás feltételezhetően gyakoribb, és az alapbetegség miatt lehet, hogy annak gyógyszeres kezelése ellenére kevésbé visszafordítható a CHC elhagyása után, ezért az elhízást a vérnyomás-emelkedés szempontjából komoly kockázati tényezőknek kell tekinteni.

Közismert a hormonális fogamzásgátlás testtömegre és a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt, általában mérsékelt hatása, amely főleg az erősebb androgénhatású gesztagént tartalmazó készítményeknél jelentkezik. Szintén közismert, hogy a várandóssági cukorbetegség (GDM) gyakran a később megnyilvánuló anyagcserezavar, illetve 2-es formájú cukorbetegség előfutára (25). Az elhízáshoz az inzulinrezisztencia miatt eleve

gyakran társul különböző cukorháztartási zavar. Túlsúlyos nőknél a cukoranyagcsere ki kell vizsgálni, de negatív eredmény birtokában is megfontolandó a hormonális fogamzásgátlás alkalmazása megelőző GDM esetén: a szénhidrát anyagcsere zavara korábban kialakulhat.

Epekövességre mind a CHC, mind az elhízás fokozott kockázatot jelent. Elhízott betegnél a CHC elkezdése előtt célszerű hasi ultrahangvizsgálattal kizárni az epekövességet.

■ A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS ELKEZDÉSE ELŐTT

Nagyon fontos a részletes kórelőzmény felvétele. Az egyéni kórtörténet kérdezésekor ki kell térni a korábbi fogamzások kimenetelére (trombózis, magas vérnyomás, GDM), az esetleges diétára (fitoösztrogének fogyasztása), dohányzásra, műtétekre (visszérműtét, epehólyag-eltávolítás), valamint az esetleges rendszeresen szedett gyógyszerekre. Ki kell térni a családban előforduló megbetegedésekre is, amelyek további kivizsgálást vonhatnak maguk után, illetve a hormonális fogamzásgátlás előnyeinek és kockázatainak mérlegelését befolyásolhatják: trombózis, agyvérzés, CVD, CH-anyagcserezavar, magas vérnyomás.

Fontos továbbá a hormonális állapot felmérése néhány kérdéssel azért, hogy ösztrogén- vagy inkább gesztagéntúlsúlyú készítménnyel tudjuk egyensúlyozni a beteg esetleg fennálló havi vérzéssel összefüggő panaszait.

Elhízás esetén a hormonális fogamzásgátlás megkezdése előtt számos vizsgálat elvégzése javasolt, amelyek eredményétől nagymértékben függ, hogy mi lesz a kiválasztott, biztonságosan alkalmazható védekezési módszer. Ezek közé tartozik a vérnyomásmérés, a CH-anyagcsere, illetve inzulinrezisztencia vizsgálata (inzulinvizsgálattal kiegészített cukorterheléssel és a HbA1c-meghatározással, amennyiben nem áll fenn eleve ismert cukorbetegség), vérkémia-vizsgálat a máj- és veseműködés, továbbá a vérzsírok szintjének ellenőrzésére, a pajzsmirigyműködés ellenőrzése (TSH, T3, T4), valamint hasi ultrahangvizsgálat (epékövesség, zsírmáj kizárására), az emlő vizsgálata (40 éves kor fölött ultrahangvizsgálat, mammoográfia), valamint centrális típusú („alma”) elhízásnál 40 éves kortól 35 kg/m²-nél nagyobb BMI esetén szívvizsgálás (EKG, echokardiográfia).

■ JAVASLATOK

A javasolt fogamzásgátló módszerről való döntésnek az előnyök és a kockázatok egyedi mérlegelése alapján és a beteg igényének figyelembevételével kell történnie.

Elhízás esetén kimutatható CH-anyagcserezavar nélkül is táplálkozási megszorítások, rendszeres, de mérsékelt fizikai megterhelés ajánlott, célszerű lehet a D-vitamin pótlása az inzulinrezisztenciát csökkentő (26) és daganatmegelőző hatása miatt (27), valamint szükség esetén koleszterint csökkentő kezelés alkalmazása. Fontos, hogy biztassuk a beteget a fogyásra.

Természetesen rendszeres ellenőrző vizsgálatok is szükségesek. A testtömeg és a vérnyomás ellenőrzése minden gyógyszerfelíráskor, a vérkémia ellenőrzése 3 hónap múlva, majd évente, cukorterhelés és mammoográfia (40 éves kor fölött) évente javasolt.

■ A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS HATÁRAI

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, ezáltal konkrét életkor, illetve BMI-határ sem, hogy meddig alkalmazható biztonságosan a hormonális fogamzásgátlás. Az életkort és az elhízás mértékét, valamint típusát is figyelembe kell venni. Általánosságban elmondható, hogy az életkor növekedésével egyre kisebb BMI mellett javasolható CHC alkalmazása: 35 éves korig kb. 35 kg/m² BMI a határ, míg 40 éves kortól inkább már csak kb. 30 kg/m² BMI. Centrális („alma”) típusú elhízás esetén ezek a határok még szigorúbbak, mint a nőies („körte”) típusú elhízásnál, még egyéb társuló szövödmény vagy kockázat hiányában is. A CHC kockázatai már meghaladják a várható előnyöket 35 kg/m² BMI fölött, míg a csak gesztagéntartalmú hormonális fogamzásgátlás – elsősorban a LNG-IUS – még ilyenkor is biztonságosan alkalmazható (28), ám 40 kg/m²-nél nagyobb BMI esetén már – az erre vonatkozó elegendő ismeret hiányában – óvatosságból célszerűbb a hormonális fogamzásgátlás kerülése. Természetesen a kockázatokat mindig egyedi módon kell mérlegelni, és amikor mértékük meghaladja a várható előnyöket, akkor már kerülendő a hormonális fogamzásgátlás.

■ A CHC-VÁLASZTÁS IRÁNYELVEI

A hormonális alkat és egyéni igények figyelembevételével célszerű a kisebb zsír- és CH-anyagcsere-megterhelést jelentő (alacsony hormontartalmú vagy természetes ösztrogént tartalmazó tabletta, hüvelygyűrű, illetve LNG IUS) módszert választani.

Nagyobb antiösztrogenitászú készítmény előnyösebb csökkent libidó, illetve kifejezett „ösztrogéntúlsúly”-hormonállapot esetén. Nagyobb ösztrogenitászú/antiandrogenitászú együttes javasolt androgén tünetek esetén (ilyenkor célszerű más gesztagént tartalmazó készítményt adni), valamint 3-4 ciklus után is fennálló ismétlődő vérzészavarnál változatlan gesztagéntartalom mellett több ösztrogént tartalmazó készítményre váltani.

AMENNYIBEN AZ ELHÍZÁSHOZ EGYÉB SZÖVÖDMÉNYEKTŐL MENTES CUKORBETEGSÉG TÁRSUL.

Inzulinkezelés esetén mindenképpen előnyösebb az egyenletes hormonbevitel, tehát a többfázisú tabletták adása kerülendő (29). A monofázikus készítmények közül előnyösebbek a 24 + 4 adagolásúak.

A természetes ösztrogént tartalmazó, androgén mellékhatástól szinte teljesen mentes nomegesztrol-acetát-tartalmú (NOMAC/E2, 2,5 mg/1,5 mg) 24/4 adagolású készítmény előnye a laboratóriumi adatok alapján várható (de egyelőre epidemiológiailag még nem igazolt) kisebb VTE-kockázat, valamint a kedvező CH- és lipidanyagcsere (30). Ennek a készítménynek a kifejezett progesteron-receptor kötődése miatt nincs

jelentős antiandrogén hatása, ezért hiperandrogén tünetekkel járó PCOS esetén kevésbé előnyös (31). Amennyiben az alacsony hormonbevitel mellett antiandrogén hatást is szeretnénk elérni, úgy válasszuk a drospirenon-tartalmú (DRSP/EE, 3 mg/20 µg) 24 + 4 adagolású készítményt.

Az alacsony és egyenletes hormonbevitelt biztosító etonogestrelt és EE-t kibocsátó hüvelygyűrű (ETNG/EE, 120 µg/15 µg/24 óra) is jó választás lehet, mivel az elsődleges lebontás elkerülésével kisebb mennyiséget elegendő bevinni a szervezetbe ahhoz, hogy ugyanazt a szérumszintet érjük el, mint szájon át történő adagolásnál, ezáltal kisebb az anyagcsere megterhelése és kevesebb a mennyiségfüggő mellékhatás (32).

A LNG-IUS is javasolható, ráadásul utóbbi mellett a havi vérzéssel kapcsolatos hormonális változások kiküszöbölésével várhatóan kiegyensúlyozatlan lesz a CH-anyagcsere.

SZÖVŐDMÉNYES CUKORBETEGSÉG (RETINOPATHIA NEPHROPATHIA, NEUROPATHIA VAGY ÉRRENDSZERI SZÖVŐDMÉNY).

Ilyenkor a CHC vagy depo-MPA kockázata meghaladja a várható előnyöket, ezért alkalmazásuk ellenjavallt, míg a POP, az implantátum vagy az LNG-IUS adásakor a várható előnyök még meghaladhatják a kockázatokat, de a legbiztonságosabb a hormonmentes IUD alkalmazása (28).

ELHÍZÁS ÉS A PCOS TÁRSULÁSA.

A PCO szindrómás betegek nagy része túlsúlyos, többségüknél egyúttal inzulinrezisztencia is fennáll, de a nem túlsúlyos PCO szindrómás betegeknél is gyakran kimutatható az inzulinrezisztencia. PCOS esetén a már korábban említett „ördögi körrel” állunk szemben. Az eredményes kezelés érdekében több támadásponton célszerű beavatkozni: a hiperandrogén állapot ellen antiandrogén kezeléssel, az elhízás ellen éttrendi megszorításokkal és a fizikai tevékenység növelésével, a leptinszintet csökkentő és fogyást elősegítő, valamint a HDL-szintet növelő, táplálékiegészítőnek számító, mioinozidot és folsavat tartalmazó készítménnyel (amelynek közvetlen inzulinérzékenységet fokozó hatása egyelőre nem igazolt) (33). Az inzulinérzékenységet bizonyítottan fokozó metformin a PCOS kezelésére nincs törzskönyvezve hazánkban, csak egyedi hatósági engedéllyel alkalmazható (34).

Enyhébb antiandrogén hatású fogamzásgátlóként a DRSP/EE (3 mg/20 µg) tartalmú 24+4 készítmény javasolható, míg amennyiben erősebb antiandrogén hatásra van szükség, úgy a chlormadinon-acetát (chlormadinon-acetát/EE 2 mg/30 µg) tartalmú 21+7 készítmény adása jön szóba.

■ NEM JAVASOLT A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS

Nem javasolt a CHC alkalmazása, ha a BMI 40 kg/m²-nél nagyobb (nincs ilyen vizsgálat, ezért jobb az óvatosság); 35 éves kor fölött már 35 kg/m² esetén sem, de természetesen LNG-IUS alkalmazható. Dohányosoknál sem javasolt 35 éves kor fölött a CHC, de elhízás esetén már 30 éves kor fölött sem

javasolható, hiszen mind az elhízás, mind a CHC külön is fokozza a VTE és az emlőrák kockázatát. Amit ilyenkor javasolni kell, az a fogyás, a dohányzás elhagyása és a hormonmentes védekezés vagy a LNG-IUS. Metabolikus szindróma vagy egyéb, elhízáshoz társuló érrendszeri kockázatnál is kerülendő a CHC, illetve a depo-MPA alkalmazása (28).

Megelőző VTE vagy Leiden-mutáció esetén is ellenjavallt a CHC, még a depo-MPA is, de LNG-tartalmú sürgősségi OC szükség esetén alkalmazható, illetve a LNG-IUS is. Tünetekkel járó epekövesség esetén a CHC kerülendő, ám csak gesztagéntartalmú módszerek alkalmazhatók (28).

A családban (édesanya, testvér) előforduló emlőrák viszonylagos ellenjavallata a hormonális fogamzásgátlásnak (akár CHC, akár POP), mivel pozitív családi kórelőzmény esetén a kockázat nagyjából kétszeres (21). A BRCA-gén hibája nagymértékben növeli az emlőrák kockázatát, ezért CHC használata nem javasolható (21), a csak gesztagéntartalmú módszerek alkalmazása azonban mérlegelhető, mivel sem a POP, sem a depo-MPA nem növeli az emlőrák kockázatát (35). Amennyiben a pozitív családi kórelőzmény vagy a BRCA-gén-hiba mellé még elhízás is társul, akkor végképp ellenjavallt a CHC.

Emlőrák, sőt már az emlő rákelőző állapotánál is a hormonális fogamzásgátlás azonnali elhagyása javasolt, helyette hormonmentes megoldás alkalmazandó. Az 5 éven túl gyógyult emlőrákos nőknél is kerülni kell a CHC-t, míg a csak gesztagéntartalmú módszerek adása mérlegelhető (relatív ellenjavallat) (21).

A hormonmentes fogamzásgátlás lehetőségei az IUD, a meddővé tétel és az akadályozó (barrier) módszerek. Mindhárom előnye, hogy nincsenek hatással a beteg anyagcserejére, nem okoznak hízást. Az óvszer előnye, hogy megfelelő használata esetén véd a nemi érintkezéssel átadható fertőzésektől is, hátránya a magasabb Pearl-index. Az IUD tartós, olcsó hormonmentes megoldást jelent, de fokozódhat a menstruációval járó vérvesztés és görcsök. A laparoszkópos meddővé tétel az elhízás miatt nehezebb lehet, és nagyobb a beavatkozás kockázata is. Az akár általános anesztézia nélkül is elvégezhető hiszteroszkópos sterilizáció – amelynek során a méhkürtszájadékbba jutott anyag szöveti gyulladással reakció révén vezet a kürtök elzáródásához – még nem eléggé meggyőző hatékonysága miatt hazánkban nem terjedt el. A műtéti meddővé tétel ésszerűsége az elhízás miatti csökkent fogamzóképeséget és a fokozott műtéti kockázatot figyelembe véve kérdéses lehet.

■ ÖSSZEGRÉS

Az elhízás egy olyan fontos szempont, amelyet mindenképp figyelembe kell venni a fogamzásgátló módszer kiválasztásánál. Bármilyen módszer mellett döntünk, a fogyáshoz vezető módszereket (diéta, fizikai aktivitás növelése) javasolni kell, és alapos kivizsgálás szükséges az esetleg társuló egyéb

szövődmények feltárására. Általánosságban elmondható, hogy a csak gesztagéntartalmú készítmények alkalmazása elhízás esetén biztonságosabb, mint a CHC, viszont további hízást eredményezhetnek, amely alól a LNG-IUS tűnik az egyedüli kivételnek.

IRODALOM

1. Grundy SM, Barnett JP: Metabolic and health complications of obesity. *Disease Month* 1990;36:641–731.
2. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *New England J Med* 1999;341:427–34.
3. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Herckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Int Med* 2002;162:1182–9.
4. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jul 7;(7):CD008452.
5. Vessey M, Lawless M, Years D, McPherson K. Progestogen-only oral contraception. Findings in a large prospective study with special reference to effectiveness. *British J Family Plan* 1985;10:117–21.
6. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Bennink HC, van Beek A, The Implanon Study Group. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant implanon. *Hum Reprod* 1999;14:976–81.
7. Jain J, Dutton C, Nicosia A, Wajszczuk C, Bode FR, Mischell DR. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a low dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 2004;70:11–8.
8. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4):CD003987.
9. Lopez L, Edelman A, Chen-Mok M, Trussel J, Helmerhorst F. Progestin only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD008815.
10. Coll E, Tong D, Penheallegon R, Parazzini F. Reasons for contraceptive discontinuation in women 20–39 years in New Zealand. *Contraception* 2001;59:227–31.
11. Cochrane RA, Gebbie AE, Ludon JC: Contraception in obese older women. *Maturitas* 2012;71:240–7.
12. Scarabin P, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement with venous thromboembolism. *Lancet* 2003;362:428–32.
13. O'Connell K, Burkman RT. The transdermal contraceptive patch: an updated review of the literature. *Clin Obstet Gynaec* 2007;50:918–26.
14. World Health Organisation: Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. In: Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1998;877:i-89.
15. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–2009. *BMJ* 2011;343:d6423.
16. Vasilakis C, Jirck H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic VTE in users of progestogens alone. *Lancet* 1999;354:1610–1.
17. Tanis BC, Van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787–93.
18. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72–8.
19. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, Rosendaal FR, Algra A. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1202–8.
20. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193–201.
21. László Á. Okoz-e a nemihormon-kezelés emlőrákot? I. rész: hormon-tartalmú fogamzásgátlók. *Magy Nőorv L* 2014;77:4–9.
22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–27.
23. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996;41:419–27.
24. Gemzell-Danielson K, Inki P, Heikinheimo O. Recent developments in the clinical use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1177–88.
25. Baranyi É, Winkler G: Diabetes és terhesség. In: Winkler G, Baranyi É (eds): *Gyakorlati diabetológia. A diabetes gondozás vezérfonala.* Melania Kiadó, Budapest, 2008:323–30.
26. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2012;77:343–50.
27. Speer G. A D-nap. A D-vitamin helye a daganat-prevencióban és a kiegészítő kezelésben. *Magyar Onkológia*. 2010;54:303–14.
28. Faculty of Sexual and Reproductive Health of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 2009, www.fsrh.org.
29. Resch B, Bitó T, Pál A. Fogamzásgátlás cukorbetegség esetén. *Magy Nőorv L* 1999;62:263–70.
30. Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukka K, Rantala M-L, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinyl estradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:444–57.
31. Zoely (Summary of product characteristics/alkalmazási előírás). European Medicines Agency, www.ema.europa.eu/www.ogyi.hu.
32. Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, Gómez MA, Gemzell-Danielsson K, Urdl W, Kraskov B, Oeyen L, Bitzer J, Page G, Milsom I. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 mcg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006;74:451–7.
33. Gerli S et al. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of Myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:347–54.
34. Jermendy Gy, Winkler G. A polycystas ovarium szindróma (PCOS) kezelésével kapcsolatos konszenzus-értekezlet ajánlásai. *Diabetológia Hungarica* 2008;16(Suppl.2):51–2.
35. McNaught J, Reid RL, SOGC/GOC Joint Ad HOC Committee on Breast Cancer, Provencher DM, Lea RH, Jeffrey JF, Oza A, Swenerton KD. Progesterone-only and non-hormonal contraception in the breast cancer survivor: Joint Review and Committee Opinion of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:616–39.

Az endometriosis gyógyszeres kezelésének alapelvei

BRUBEL RÉKA DR., BOKOR ATTILA DR., BÍRÓ ORSOLYA DR., RIGÓ JÁNOS JR. DR.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

E-posta: rigojanos@noi1.sote.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

Az endometriosis a fogamzóképes korban lévő nők 10–15%-át érinti, vezető tünetei a fájdalom és a terméketlenség. Kezelésének első lépése a hastükrözés. A műtét előtt lehetséges a betegség okozta fájdalom csökkentése nemszteroid gyulladásgátlóval vagy fogamzásgátló tablettával. A műtéti beavatkozást követően többféle gyógyszeres kezelési lehetőség áll fenn. Amennyiben a beteg gyermeket szeretne, és várható a fogamzás a műtétet követően, a gyógyszeres kezelés nem szükséges. Ám ha nem várható a fogamzás, az in vitro megtermékenyítés ajánlott. Abban az esetben, ha gyermekvállalási terv nem áll fenn, javasoljuk a petefészkek működésének a visszaszorítását. Az alternatív és a kiegészítő kezelés hatékonysága a mai napig nem bizonyított az endometriosis okozta fájdalom megszüntetésére. A gyógyszeres kezelésen kívül kiemelkedő fontosságú a megfelelő étrend és a rendszeres testmozgás. A gyógyszeres kezeléseket közül bizonyítottan egyik sem jobb a másikonál, kiválasztásuk egyedi.

Kulcsszavak: endometriosis, gyógyszeres kezelés

■ ABSTRACT

PRINCIPLES OF THE MEDICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

Endometriosis affects 10-15% of women in the reproductive age, Its leading symptoms are pain and infertility. First step of the treatment is laparoscopic surgery. Before the operation we can release the pain with non-steroid anti-inflammatory drugs or oral anticoncipients. After the surgical interventions there are many conservative treatments available. If the patient has a desire for children and after the operation she has a chance to get pregnant spontaneously, there is no reason for medical treatment. With unfulfilled wish for children and no chance for spontaneous pregnancy, we suggest in vitro fertilisation. In that case if the patient has no desire for children, we recommend ovarian supressoin therapy. The effectiveness of the alternative and supplementary therapy in the treatment of pain caused by endometriosis is scientifically not proven yet. Beside the medical therapy special diet and daily work out are very relevant. Given that there are no difference between the efficiency of the medical therapies, selection should be individualized.

Keywords: endometriosis, medical therapy

■ BEVEZETÉS

Az endometriosis jóindulatú elváltozás, amelyben méhnyálkahártya-szerű szövet található a méhüregen kívül, elsősorban a hashártyán vagy a petefészkekben. A fogamzóképes korban lévő nők 10–15%-át érinti, vezető tünetei közé tartozik az idült kismencedei fájdalom, a házasélet zavara, a görcsös vérzések és a terméketlenség (1). A meddő nők 25–50%-a érintett. A betegek egy része tünetmentes. Jellegzetes, hogy nincs összefüggés a betegség súlyossága és a tünetek között (2). Végül azt sem könnyű eldönteni, hogy az adott panaszt valóban az endometriosis okozza-e.

Klinikailag három megjelenési formája különíthető el:

- A hashártyai endometriosisnál az endometriotikus szövet a kismencedei hashártyán vagy a petefészkek felszínén helyezkedik el.
- A petefészki endometriosis csokoládétömlő formájában jelenik meg.
- A mélybe terjedő endometriosisnál (deeply infiltrating endometriosis, DIE) a folyamat a hashártya felszíne alatt 5 mm-t meghaladó mélységbe terjed. Ha az endometriosis a zsír-, a kötő- és izomszövettel keveredve a végbél és a hüvely között helyezkedik el, hüvely mögötti (rectovaginalis) csomóról beszélünk (3).

■ ÉLETTANI HÁTTÉR

Az endometriosis betegséget az ösztrogénfüggőség jellemzi. A méhen kívüli méhnyálkahártyában fokozottabb az ösztradiol képződése, a lebontása pedig csökkent (4). Az ösztradiol képződését az aromataz enzim végzi, amely elősegíti az androszténdion és tesztoszteron átalakulását ösztroinná, majd ösztradiollá. Kimutatták, hogy az méhen kívüli méhnyálkahártyában nagyobb mennyiségben van az aromataz, mint a méhen belüliben; ez az oka az ösztradiol fokozottabb keletkezésének. Az aromatazgátlókat gyakran adjuk az endometriosis kezelésére.

Endometriosisban az ösztrogénfüggőség mellett megfigyelhető a progeszteronérzékenység is; oka a progeszteronreceptorok csökkent képződése (1, 5). Emiatt ajánlott a fogamzásgátló

tabletták (OC) és a csak progeszteront tartalmazó tabletták szedése az endometriosis kezelésére.

■ AZ ENDOMETRIOSIS KEZELÉSE

Az endometriosis kezelésének első lépése a laparoszko­pós beavatkozás. Célja az összes látható endometriosisos elváltozás eltávolítása. A hastükrözés előtt lehetséges a betegség okozta fájdalom csökkentése nemszteroid gyulladásgátlóval vagy fogamzásgátlókkal.

A műtétet követően többféle gyógyszeres kezelési lehetőség áll rendelkezésünkre. Ennek kiválasztása mindig a beteg gyermekvállalási szándékától függ. Célja minden esetben a betegség kiújulásának megelőzése, valamint az el nem távolított mikroszkopikus endometriotikus szövet növekedésének megakadályozása.

- Amennyiben a beteg szeretne gyermeket, és lehetséges a fogamzás, a gyógyszeres kezelés szükségtelen.
- Ha szeretne gyermeket, de a fogamzás valószínűtlen, IVF (in vitro fertilisatio) javasolt.
- Ha nem tervez babát, a petefészek-működés gátlása javasolt.

Mivel a meddőség kialakulása annál valószínűbb, minél tovább van jelen a betegség, ajánljuk a mielőbbi gyermekvállalást.

KEZELÉS A MŰTÉTI BEAVATKOZÁS ELŐTT

Az első lépés a műtéti beavatkozás előtt az endometriosis okozta legfőbb tünet, a fájdalom csillapítása. Az endometriosis okozta fájdalom megjelenési formái: a fájdalmas vérzés, házasélet, vizelés és székelés, valamint a havi vérzéstől független kismencedei fájdalom. Ezek kezelésére nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID, Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs) adhatók (6). A gyakorlatban leginkább ibuprofen-, nimesulid- vagy naproxen-tartalmú tableta ajánlható. Az NSAID-ok mellett az OC-kkal is jelentősen csökkenthető az endometriosis okozta fájdalom. A kétféle gyógyszeres kezelés párhuzamos alkalmazása is lehetséges a tünetek hatékonyabb csökkentésére (7). Az NSAID-ok gyakori alkalmazása esetén fontos a gyomrot és a szív-érrendszert károsító hatást is figyelembe venni és mérlegelni az adagolás gyakoriságát (8).

GYÓGYSZERES KEZELÉS MŰTÉT UTÁN – MEDDŐSÉG ESETÉN IVF JAVALLATÁVAL

Abban az esetben, ha meddőségi kivizsgálás keretében belül végezzük a hastükrözést, és endometriosis okozta lezárt petevezetéseket látunk, a megtermékenyülés csak IVF segítségével lehetséges. Ilyen esetekben a választandó kezelés a Gonadotropin Releasing Hormon agonista (GnRHa-) kezelés, 3–6 hónapig. Az endometriosisnak ez a kezelési lehetősége már több mint 20 éve ismert (9–10). A GnRH-antagonisták (goserelin, buszerelin) gátolják a petefészkeket

serkentő gonadotropinok (LH, FSH) felszabadulását, így csökkentik a szervezetben az ösztrogénképződést, és függesztik a havi vérzést. A lehetséges mellékhatások az alacsony ösztrogénszint miatt alakulnak ki, ezért ezeket menopauzaszerű mellékhatásoknak is nevezzük. Leggyakrabban (10%-nál gyakrabban) hőhullámokról és éjszakai izzadásról panaszkodnak a betegek, de gyakori (10%-nál ritkább) az álmatlanság, a csökkent libidó, a fejfájás, a hangulatingadozások és a hüvelyszárazság: Kevesebb, mint 1%-ban fordulnak elő csont-, ízületi és izomfájdalmak, illetve depresszió. A mellékhatásokat eredményesen lehet csökkenteni az úgynevezett „add vissza” kezeléssel (11–12). Ennek során ösztrogént és/vagy progeszteront adunk kiegészítésként.

A GnRHa-kezeléssel meggátolt petefészek-működés következtében kialakuló depresszív hangulat szelektív szerotoninreceptor-gátlókkal (pl. sertraline) javítható (13). Ismert, hogy a GnRHa-előkezelés növeli az IVF eredményességét (14).

Különleges megfontolást igényel a petefészek-tartalék („ovariális rezerv”) nagymértékű csökkenésével járó petefészek-tömlő eltávolítása két lépésben. A 6 cm-nél nagyobb vagy a kétoldali 4 cm-nél nagyobb petefészek-tömlő esetén, illetve amennyiben a kórelőzményben több, petefészkeken végzett műtéti beavatkozás szerepel, az első lépésben alkalmazott nyírláskészítést (fenestratio) követően 3 hónapig GnRHa-kezelést adunk, majd második lépésben eltávolítjuk a tömlőt (15). Ezzel a módszerrel jelentősen csökkenthető az endometrioma ismételt kialakulásának az esélye, és a petefészek-működés is jobban megőrizhető (16).

GYERMEKET NEM AKARÓK KEZELÉSE

Ha a beteg nem akar gyermeket, a műtétet követően többféle gyógyszeres kezelésre van lehetőség. Abban az esetben, ha a beteg még nem szült, OC folyamatos szedése javasolt. Az OC kiválasztásánál figyelembe kell venni a készítmény hormonösszetételét. Gesztagén-túlsúlyos vagy csak gesztagént tartalmazó tablettát ajánlott alkalmazni. Az OC ciklus nélküli, folyamatos szedése a vérzés megszűnéséhez és így a tünetek csökkenéséhez vezet. Előretekintő tanulmányban összehasonlították a folyamatos OC szedését a szokásos ciklikus alkalmazással; az előbbi hatékonyabban csillapította a havi vérzési fájdalmat (17–18).

Egyik közelmúltban végzett vizsgálatban a hormonális hüvelygyűrű (15 g etinilösztadiol és 120 µg etonorgestrel, a desogestrel biológiailag hatékony származéka) és a bőr-(transzdermalis) tapasz (60 µg etinilösztadiol és 6 mg 17-deacetyl-norgestimat, a norgestimat elsődleges, hatásos lebomlási terméke) hatékonyságát hasonlították össze. A hüvelygyűrűt használók 71%-ban, a bőrtapaszt alkalmazók 48%-ában csökkent a három vezető tünet, a dysmenorrhoea, a dyspareunia és a krónikus kismencedei fájdalom (19).

Az endometriosis kezelésében gesztagének is alkalmazhatók (pl. a medroxy-progeszteron). Ez a készítmény gátolja a tüszőrepedést, a menstruációt, az endometriosisos szövetek növekedését, ennek következtében enyhülnek a tünetek is. Mellékhatásaként testsúlynövekedés, pecsételő vérzés és rossz közérzet jelentkezhet, ezért alkalmazása nem javasolt (20).

Másik kezelési lehetőség az aromatázgátlók használata. Az aromatázgátlók az androgének ösztrogénné és ösztradiollá történő átalakítását gátolják, ezzel csökkentve a vér és a különböző szövetek ösztrogéntartalmát. Elsősorban emlőrák kezelésében használják. Több tanulmány is bizonyította, hogy ezek a szerek alkalmasak a hüvely mögötti endometriosis okozta panaszok csökkentésére. Akkor adjuk, ha más sebészi vagy gyógyszeres kezelés nem hatásos. A mellékhatásai (hüvelyszárazság, hőhullámok, csonttritkulás) miatt helyesebb együtt alkalmazni OC-vel vagy gesztagénekkal (21–22). Ferrero és munkatársai (21) ugyanebben a tanulmányban leírták, hogy ez az együttes kezelés jelentősen csillapítja az endometriosis okozta fájdalmat is.

Ha a beteg már szült, a hormonkibocsátó méhen belüli eszköz, leggyakrabban a levonorgestreltartalmú LNG-IUD felhelyezése is mérlegelendő. Abou-Setta és munkatársai (23) összehasonlították az endometriosis tüneteinek változását a hormonkibocsátó és a fémtartalmú méhen belüli eszköz alkalmazásával. Megfigyelték, hogy a fájdalmas menstruáció szignifikánsan csökkent a LNG-IUD-t alkalmazó csoportban a másik csoporthoz viszonyítva. Vercellini és munkatársai (24) szerint a LNG-IUD csak az endometriosisal összefüggő fájdalmat képes csökkenteni. Az újabb, kisebb méretű LNG-IUD a nem szülteknél is alkalmazható (25).

A legújabb kezelési lehetőség a dienogest adása (2 mg naponta). A dienogest szintetikus gesztagén; receptorgátló. Hormonális fogamzásgátlásra, de pattanások és vérzészavarok kezelésére is alkalmas. Ez az egyetlen olyan antiandrogén hatású gesztagén, amelynek nincs ösztrogén-, antiösztrógen- vagy androgénszerű hatása. Napi 2 mg dienogest alkalmazása szignifikánsan csökkenti az endometriosisal járó fájdalmat, és megkisebbiti az endometriosisos lerakódásokat, összességében javítja az életminőséget. Több tanulmány is igazolta, hogy a 2 mg-os dienogestkezelés egyenértékű a GnRHa-kezeléssel (26), ugyanakkor nem jelentkeznek olyan súlyos mellékhatások, mint a csonttritkulás, a hőhullámok vagy a lipidanyagcsere kedvezőtlen változásai. Lehetséges mellékhatásai a pecsételő vérzés és a hízás; ezek a betegek kevesebb mint 10%-ánál fordulnak elő, és idővel megszűnnek. A betegek kevesebb mint 1%-ánál jelentkezik hüvelyszárazság. Vizsgálatok folynak a dienogest tartós alkalmazását illetően. A jelenleg ismert tanulmányok szerint ezt a kezelést 2 évig lehet biztonsággal alkalmazni (27–28).

A fenti gyógyszeres kezelések a fogamzásig vagy a változókorig folytathatók (29).

NEM GYÓGYSZERES KEZELÉS

Az alternatív és kiegészítő kezelés hatékonysága a mai napig nem bizonyított az endometriosis okozta fájdalom megszüntetésében (30–31). Az alternatív és a kiegészítő kezelés a következőket foglalja magában: neuromodulátorok, idegblokkadók, TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation), akupunktúra, pszichoterápia, táplálékkiegészítők (vitaminok, ásványi anyagok), homeopátia, gyógynövények és a sport.

A gyógyszeres kezeléson kívül kiemelkedő fontosságú a megfelelő étrend és a rendszeres testmozgás. A vörös húsok és a finomított szénhidrátok teljes elhagyása is javasolható (32–33). A vörös húsokban van a legtöbb arachidonsav, amely a szervezetben az egyik legerősebb gyulladáskeltő vegyület. Ezek teljes elhagyása csökkenti az endometriosis okozta fájdalmat.

Az ásványi anyagok és vitaminok tekintetében azoknál a nőknél, akik magasabb D-vitamin-szinttel rendelkeznek, az endometriosis kockázata 24%-kal kisebb. A fokozottabb napi kalcium- és magnéziumbevitel is csökkenti a betegség kialakulásának az esélyét (34).

Heti legalább három alkalommal ajánlatos valamilyen aerob típusú edzésformát választani, például a kocogást, az úszást, a kerékpározást stb. (35). Az élettani hatáson kívül nem elhanyagolható a sport kedélyállapotot javító hatása sem. Az endometriosisban szenvedő nők nagy többsége ugyanis az állandó fájdalom, illetve a fájdalmas házasélet miatt sokszor párkapcsolati nehézségekről, valamint rossz közérzetről panaszkodik. Fentiek miatt az endometriosis-szakrendelésen pszichológus bevonása is javasolható a betegek ellátásába.

IRODALOM

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004;364:1789–1799.
- Roman H, Sanguin S, Puscasiu L. Medical treatment of endometriosis: an obligation rather than a mere option! Gynecol Obstet Fertil. 2012;40(5):320–5.
- Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Beks N, D'Hooghe T. Outcome after multidisciplinary CO2 laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. Reprod Biomed Online. 2009;18:282–9.
- Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. Fertil Steril. 1999;72:961–9.
- Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2897–902.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A and Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 15; 2: CD004753.
- Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F and de Ziegler D. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod 2011;26:2028–35.
- McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. PLoS Med. 2013;10:e1001388.

9. Schweppe KW. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the treatment of endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127:308–13. [Article in German]
10. Marana R, Muzii L, Muscatello P, Lanzone A, Caruso A, Dell'Acqua S, Mancuso S. Gonadotrophin releasing hormone agonist (buserelin) in the treatment of endometriosis: changes in the extent of the disease and in CA 125 serum levels after 6-month therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:1016–9.
11. Mäkäräinen L, Rönneberg L and Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65:29–34.
12. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA and Yin H. Goserelein acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69:1056–62.
13. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive mood symptoms associated with ovarian suppression. *Fertil Steril.* 2000;74:984–6.
14. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;1:CD004635.
15. Canis M. Indications of GnRH analogues before and after surgery for endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:1014–7. [Article in French]
16. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C, Seidman DS. Classification of endometriosis. Improving the classification of endometriotic ovarian cysts. *Hum Reprod* 1994;1:S26.
17. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update.* 2006;122:179–89.
18. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R and Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril.* 2003;80:560–3.
19. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A and Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93:2150–61.
20. Brown J, Kives S and Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14;3:CD002122.
21. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL and Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:89.
22. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inary HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 31;1:CD005072. Review.
23. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305–9.
24. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR and Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG.* 2008;115:818–22.
25. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Adolescents an Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. No. 539. *Obstet Gynecol.* 2012;120:983–8.
26. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs.* 2010;70:2073–88.
27. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011;3:175–84.
28. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25:633–41.
29. Somigliana E, Vercellini P, Vigano' P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:328–34.
30. Astin JA, Marie A, Pelletier KR, Hansen E and Haskell WL. A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. *Arch Intern Med.* 1998;158:2003–10.
31. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G and Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;3:CD006568.
32. Parazzini F1, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004;19:1755–9.
33. Mathias JR, Franklin R, Quast DC, Fraga N, Loftin CA, Yates L, Harrison V. Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: new insights. *Fertil Steril.* 1998;70:81–8.
34. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;177:420–30.
35. Koppan A, Hamori J, Vranics I, Garai J, Kriszbacher I, Bodis J, Rebek-Nagy G, Koppan M. Pelvic pain in endometriosis: painkillers or sport to alleviate symptoms? *Acta Physiol Hung.* 2010;97:234–9.

Profilaktikus petevezeték-eltávolítás és művi meddővé tétel a serosus adenocarcinomák újonnan feltételezett patomechanizmusának tükrében*

MÁTÉ SZABOLCS DR.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

E-posta: dr.mate.szabolcs@gmail.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

Fejlett országok nőgyógyászati daganatai között vezető halálok a petefészek rosszindulatú elváltozása. A petefészekrák a korábbi elmélet szerint a petefészeket borító coelomahám daganatos elfajulása következtében alakul ki, amelynek hátterében elsősorban a peteérés során kialakuló hámsérülést és a regeneráció folyamatát feltételeztük. A közelmúltban végzett részletes patológiai és genetikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a high-grade serosus petefészek-, valamint hashártyadaganatok forrása a petevezeték fimbriális végének a mirigyhámja. A daganatos átalakuláson átesett sejtek a hasüregbe sodródnak, és megtelepednek a petefészekken, a hashártyán és más hasúri szerveken.

A petevezeték fontos szerepet játszik a megtermékenyítés során, más élettani szerepe azonban nem ismert. Művi meddővé tétel, méheltávolítás vagy a fogamzóképes kort követően végzett hasi műtétek során az eltávolítása minimális kockázattal kivitelezhető, ugyanakkor nem jelent életminőség-romlást, és megelőzési lehetősége lehet a rendkívül rossz kórjóslatú high-grade serosus daganatok kialakulásának.

A közleményben áttekintjük a serosus típusú daganatok osztályozását, kialakulásuk új elméletét és ennek tükrében a petevezeték eltávolításában rejlő lehetőségeket.

Kulcsszavak: petevezeték-eltávolítás, művi meddővé tétel, petefészekrák megelőzés, serosus adenocarcinoma patogenezis

■ ABSTRACT

Ovarian cancer is the most lethal tumor of gynecologic origin in the developed countries. Previously the malignant epithelial ovarian tumors were thought to derive from the superficial epithelial cells of the ovaries. The cause of their malignant transformation was thought to be in conjunction with the injuries and reparative processes occurring during the ovulation. Recently performed detailed pathologic and genetic studies revealed that

the high grade serous type malignant tumors originate from the fallopian tube epithelium. Since besides conception the fallopian tubes haven't any physiologic task, after completing the family planning, their removals do not impair the quality of life. Salpingectomy that can be safely performed during sterilization, hysterectomy or abdominal procedures done after fertile period for other reasons could be a method of ovarian carcinoma prevention. The classification of serous type adenocarcinomas, the new concept of their pathogenesis and the possible role of prophylactic salpingectomy is discussed.

Keywords: Prophylactic salpingectomy, tubal sterilisation, ovarian cancer prevention, serous adenocarcinoma pathogenesis

A nők körében, világviszonylatban a petefészekrák a hetedik leggyakoribb rosszindulatú betegség és daganatos halál (1). Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter és a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján a méhstrák után a petefészekrák a második leggyakoribb, halálozását tekintve pedig az első genitális eredetű daganatok között. Évente több mint 1200 megbetegedést és mintegy 600 halálozást regisztrálnak ennek következtében.

A petefészek-daganatok 70%-át világszerte előrehaladott stádiumban ismerik fel. Ilyenkor a legkorszerűbb kezelési stratégiák is csak szerény, 5 éves túlélést biztosítanak. Korai stádiumú daganat esetén a túlélési adatok lényegesen kedvezőbbek, ezért folyamatos a törekvés arra, hogy megfelelő módszert dolgozzanak ki a petefészekrák korai felismerésére. Az erőfeszítések ellenére jelenleg nem rendelkezünk sem az átlagos, sem pedig a magas kockázattal rendelkező populáció szűrésére hatékony módszerrel.

Az statisztikák javításának másik lehetősége a daganat kialakulásának megelőzése lenne. Az igen magas rizikójú, BRCA1- és BRCA2-gén-mutációt hordozó nőknél a függelékelvtávolítás hatékony eljárás, ez azonban nem lehet megelőzési stratégia az átlagos kockázattal rendelkező nők esetében, és a korai menopausa káros hatásai miatt a BRCA-hordozóknál sem

* A szerző kérésére a tanulmányban a folyóiratban szokásos magyarázatok nem történtek meg.

a legjobb megoldás. Ezért rendkívül fontosak azok az új adatok, amelyeket a serosus daganatok kialakulásával kapcsolatosan megismertünk, ezek ugyanis új megelőzési stratégia lehetőségével kecsegtetnek.

■ A SEROSUS PETEFÉSZEK-DAGANATOK

A rosszindulatú petefészek-daganatok 90%-a adenocarcinoma, amelyeket serosus, mucinosus, endometrioid, clear cell stb. típusokba sorolunk. A szöveti differenciáltság leírására alkalmazott többfokozatú osztályozást (grade 1–3) egyre inkább kiszorította a kétfokozatú (low-grade és high-grade) beosztás.

A petefészek adenocarcinomák 60–80%-a serosus típusba tartozik. Itt a kétfokozatú grading nem csupán szöveti eltérést, hanem különböző genetikai háttérű és biológiai viselkedésű daganatot jelez. Kilencven százalékuk a high-grade csoportba tartozik, amelynek jellemzői közé tartozik a p53-gén mutációja, az agresszív szöveti kép, a gyors terjedés és a kedvezőtlen kórjóslat (2). A daganat legtöbbször a változókort követően jelentkezik, a gyors progresszióknak és a későn jelentkező klinikai tüneteknek köszönhetően a betegek 70%-át FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) III. stádiumban ismerik fel (3). A magas platinaérzékenysége ellenére a kórelfolyás rendkívül kedvezőtlen, a FIGO III. stádium 5 éves túlélése csak 34% (4). Bár a daganat általában szórványosan jelentkezik, örökletes állapotokban is, mint a BRCA1-, BRCA2-gén-mutációjának hordozása, a Lynch-szindróma, ezen típus kialakulásával számolhatunk.

A low-grade serosus daganatok általában fiatalabb életkorban jelentkeznek, gyakrabban ismerhetők fel korai stádiumban, és bár kevésbé platinaérzékenyek, kórjóslatuk kedvezőbb. Genetikai és morfológiai szempontból is a serosus borderline (low malignant potential) daganatokkal mutatnak hasonlóságot, együttes megjelenésük gyakori (5).

A serosus borderline daganatok klinikailag jó prognózisú rákmegelőző állapotok. Tízéves túlélésük 90–100%, recidíva esetén változatlanul borderline vagy 2–3%-ban low-grade malignus formában jelennek meg (6–7).

■ A MALIGNUS PETEFÉSZEK-DAGANATOK KOCKÁZATI TÉNYEZŐI

Ismereteink szerint a petefészekrák kialakulásának rizikóját csökkentik azok a tényezők, amelyek az ovulációk számának csökkenésével járnak, ilyen a terhesség, a szoptatás, a korai menopausa, a fogamzásgátlók szedése.

A hormonpótló kezelés és petefészek-daganat viszonyát számos tanulmány vizsgálta ellentmondó eredményekkel. A legnagyobb esetszámú vizsgálat, a Million Women Study és Zhou 2008-as metaanalízise szerint a hormonpótlás a petefészekrák kockázatát ugyan kismértékben, de emeli [relatív kockázat (RR) 1,1, 95% konfidenciaintervallum (CI) 1,02–1,21; RR 1,24, 95% CI 1,15–1,34] (8, 9, 10, 11, 12).

Az életmód és táplálkozás szerepére utal, hogy a fejlett országokkal szemben Japánban az emlődaganatok mellett a petefészek-daganatok is ritkábban fordulnak elő. Ugyanakkor az elmúlt évtizedekben a petefészekrák előfordulása jelentős emelkedést mutatott, a második világháború óta mintegy négyszeresére nőtt. Feltételezik, hogy ebben a tendenciában a japán táplálkozási szokások megváltozásának van szerepe. Ebben az időszakban a tej-, hús- és tojásfogyasztás 20-, 10-, illetve 7-szeresére nőtt (13).

Egyéb, rizikót befolyásoló tényezőként ismerjük a petevezetékek lekötését, amely Rosenblatt adatai alapján az endometrioid típusú daganatok kockázatát csökkenti, miközben a serosus daganatok gyakoriságát nem befolyásolja (14).

A BRCA1, BRCA2 tumorszupresszor gén mutációját hordozó nőknél a petefészekrák kialakulásának kockázata 24–40% és 11–18% (15). A fertilitási szándék lezárását követően végzett profilaktikus függelékelvtávolítás 96%-kal csökkenti a BRCA-mutációhoz kötött nőgyógyászati daganatok kialakulásának az esélyét (16). Primer peritonealis carcinoma ugyan kialakulhat a beavatkozást követően is, ennek kockázata azonban csupán 1% körül van (17).

■ A SEROSUS DAGANATOK PATOGENEZISE

A hámeredetű petefészek-daganatok a korábbi „folyamatos ovulációs elmélet” szerint a petefészeket borító coelomahámból indulnak ki. A hám rosszindulatú elfajulásának háttérében az ovulációk során keletkező hámsérülések, az oxidatív stresszt és a regenerációs folyamatok szerepét feltételezték (18). Az elméletnek azonban több hiányossága volt, nem adott magyarázatot arra, hogy miért nincs a petefészekben rákmegelőző állapot, valamint a primer peritonealis carcinomák kialakulásának folyamatát sem tisztázta.

A 2000-es évek elején végzett vizsgálatok a fenti nézetet megkérdőjelező és számos eddig nyitott kérdésre választ adó, részletes patológiai és genetikai vizsgálatokkal alátámasztott elméletet eredményeztek.

A BRCA-gén mutációja miatt eltávolított függelékek aprólékos szövettani feldolgozása során *Piek és munkatársai* (19) a petevezetékek fimbriális végein az esetek mintegy felében dysplastikus hámváltozást, serosus tubalis intraepithelialis neoplasiát (STIN) találtak. STIN-t később leírtak korai petevezeték-daganatok szomszédságában, mintegy átmenetet képezve az egészséges és rosszindulatú szövetek között, valamint petefészek- és primer peritonealis carcinomák kísérőjeként is (20–21). Genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy hasonlóan a high-grade serosus daganatokhoz, a STIN sejteinek mintegy 60%-a p53-gén-mutációt hordoz (22–23).

Az ezen adatokra épülő új elmélet szerint a high-grade serosus carcinomák kialakulása nagy valószínűséggel a petevezeték hámban ma még ismertetlen okból felszaporodó p53-gén

mutációjával kezdődik. A tumorszupresszor gén kiesése génhibák felszaporodásához, dysplastikus hámváltozáshoz, majd invazív daganat kialakulásához vezet. A hasüregbe sodródó daganatsejtek elsősorban a petefészekken, majd a hasüreg távoli részein tapadnak meg, és létrehozzák a kórképre jellemző, kiterjedt daganatos állapotot (24–26).

A low-grade serosus carcinomára a high-grade serosus daganattal szemben a p53-mutáció nem jellemző, ugyanakkor a KRAS-, a BRAF-, az ERBB2-gének mutációját 60%-ban lehet kimutatni (5). Rákmegelőző állapotnak a genetikai hasonlóságot mutató, gyakran szomszédságában jelen lévő serosus borderline tumorok tekinthetők.

A petefészek sejteinek morfológiai és immunfenotípus vizsgálata során *Li és munkatársai* megfigyelték, hogy a petefészek felszíni hámja döntően (95%-ban) mesotheliumeredetű és alacsony proliferációs aktivitást mutat. A felszíni hám alatt ugyanakkor inclusiós hámcsírták találhatók, amelyek nagy valószínűséggel az ovuláció során alakulnak ki. Ezen ciszták vizsgálata igazolta, hogy a sejtek 78%-a petevezeték-eredetű, és szignifikánsan magasabb proliferációs aktivitást mutat, mint a felszíni hám. Részletes vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a borderline serosus daganatok a petefészek inclusiós cisztáinak sejteiből, azok elfajulása következtében jönnek létre (27). A borderline tumorokat a malignus daganattól a stromainvázio hiánya különíti el. Az inváziós képesség kialakulása low-grade serosus carcinomák kialakulásához vezet.

■ A PETEFÉSZKEK MEGŐRZÉSÉNEK JELENTŐSÉGE

Az Egyesült Államokban nem terhes nőknél a méheltávolítás a leggyakrabban végzett hasi műtét (28). Mivel prospektív tanulmányokból származó adatok egyértelműen bizonyították (29–31), hogy a 45 éves kor előtt végzett petefészek-eltávolítás nemcsak az életminőségre, hanem a várható élettartamra is kedvezőtlenül hat, a változókort megelőzően végzett műtétek kapcsán az petefészek megőrzése rutinszerűen zajlik.

A petefészek megőrzésének jelentőségét fokozza, hogy eltávolításuk negatív hatása hormonpótló kezeléssel csak részben ellensúlyozható, ráadásul a hormonpótló kezeléshez manapság mind a betegek, mind az orvosok részéről negatív hozzáállás jellemző. Kevés kezelést indítanak, és gyakran a terápia idő előtti befejezése (32).

Parker és munkatársainak (33) számításai szerint nemcsak a változókort megelőző időszakban, hanem egészen 65 éves korig pozitív összefüggés mutatható ki a petefészek megőrzése és a várható életminőség, illetve az élettartam között.

■ VAN-E A PETEVEZETÉKEK ELTÁVOLÍTÁSÁNAK KÁROS KÖVETKEZMÉNYE?

A petefészek és a petevezeték vérellátása egymástól jól elhatárolt. Az a. tubaria a mesosalpinx lemezei között, a petevezeték

mellett árkádszerűen futó ér, amely az a. uterinából és az a. ovaricából ered. A petevezetékhez közel történő leköttése nem károsítja a petefészek vérellátását. Funkcionális vizsgálatok kimutatták, hogy a magára hagyott (méhtől és petevezetektől megfosztott) petefészek hormontermelő funkciója nem sérül (34–36). Nem bizonyított az sem, hogy jóindulatú, cysticus elváltozás gyakrabban alakul ki. Bár Répásy adatai alapján a magára hagyott petefészek cysticus degenerációja korábban jelentkezik, Plockinger szerint csupán 3,95%-ban kell ilyen okból műtétet végezni (37–38).

■ MŰVI MEDDŐVÉ TÉTEL

Világviszonylatban a modern fogamzásgátlási módszerek közül a művi meddővé tétel a legelterjedtebb. Jelenleg közel 200 millió olyan nő él, aki átesett ilyen beavatkozáson. Olcsósága és biztonságossága miatt nemcsak a fejlődő országokban közkedvelt, hanem az Egyesült Államokban is gyakran választott módszer. A művi meddővé tételnek számos formája ismert, nyitott has mellett, colpotomiából és laparoscopos úton is végezhető. A legtöbb módszer célja a petevezeték elzárása, folytonosságuk megszakítása átvágás, leköttetés, klippelés, illetve koaguláció útján. A legnagyobb sikerességet ugyanakkor a petevezeték teljes eltávolítása nyújtja (39).

A petevezeték megőrzése és csupán kis szakaszának ronszolása biztosítja a beavatkozás visszafordíthatóságát. A visszahagyott petevezetékben végbemenő változások (fal-megvastagodás, tárgulat, folyadékfelhalmozódás, krónikus gyulladás) ugyanakkor a refertilizációs műtétek sikerességét rontják (40). A refertilizációs műtétek megfelelő mikrosebészeti technika és gyakorlat nélkül gyakran sikertelenek, csupán néhány centrum számol be kedvező terhességi arányról (41–42). E műtéteket az elmúlt évtizedekben kiszorította az in vitro fertilizációs (IVF) technika.

A visszahagyott petevezeték számos problémát okozhatnak. Mintegy 35%-ban hydrosalpinx alakulhat ki, valamint krónikus gyulladás és fájdalom, akut kismencedei gyulladás, illetve rosszindulatú daganat forrásai is lehetnek (43). A tárgult petevezeték tévesen felvetheti petefészekciszta és malignus daganat gyanúját is. Az esetek 7,8%-ában ezen okok miatt ismételt műtetre kerül sor (44).

A meddővé tétel kapcsán a petevezeték megőrzése azért is megkérdőjelezhető, mert a termékenység visszaállítására való igény ritka, és az életkor előrehaladtával ennek valószínűsége folyamatosan csökken. A 35 év feletti korosztályban a rekonzervációs eljárásokkal szemben az IVF-kezelések sikeressége jelentősen nagyobb, ezért utóbbi részesítendő előnyben (45–48).

Míndezek alapján, tekintettel arra, hogy a visszahagyott petevezeték jóindulatú elváltozásai krónikus panaszok forrásai lehetnek, gyakran kell miattuk ismételt műtétet végezni, figyelembe véve a csekély refertilizációs igényt és annak

sikerességi arányát, valamint azt is, hogy a petevezetékek magas halálozású serosus daganatok forrásai lehetnek, családtervezési okból 35 év felett, illetve orvosi javallattal végzett meddővé tétel esetén a petevezetékek eltávolítása lehet a választandó módszer (49).

A közelmúltban végzett tanulmányok azt támasztják alá, hogy a high-grade serosus daganatok patomechanizmusa eltér attól, amit korábban feltételeztünk. A daganatok kiindulásának helye nem a petefészek coelomahámja, hanem a petevezetékek fimbriális végének mirigyhámja. A hámsejtekben kialakuló p53-gén mutációja dysplastikus átalakuláshoz, majd daganatos transzformációhoz vezet. A lesodródott daganatos sejtek a petefészkeken vagy a hashártyán megtapadnak, és létrehozzák a petefészkekrákként, illetve primer peritonealis carcinomaként ismert kórképeket.

A serosus daganatok 10%-áért felelős low-grade daganatok a petefészkek inclusiós hámcisztáiban alakulnak ki. Ezek a hámciszták petevezeték-eredetű sejtekből állnak, amelyek az ovuláció során kerülnek a petefészkek állományába. A malignus transzformáció borderline stádiumon keresztül megy végbe.

Mivel a petevezetékeknek élettani szerepe mai ismereteink szerint kizárólag a megtermékenyítésben van, a terhességi szándék lezárása után eltávolításuk nem rontja az életminőséget. A közelmúltban szerzett ismereteink alapján a petevezeték-eltávolítás csökkentheti a high-grade serosus tumorok kialakulásának a kockázatát. A low-grade serosus daganatok kialakulására való hatása is feltételezhető, hiszen az inclusiós ciszták kialakulásának esélye csökkenhet a petevezetékek eltávolításának a következtében. Ugyanakkor nem ismert, hogy a daganatosan átalakuló hámciszták a korai vagy a késői fogamzóképes korban kerülnek-e a petefészkekbe, valamint bizonytalanná teszi a beavatkozás hatását az is, hogy ezek a daganatok jellemzően fiatalabb életkorban alakulnak ki.

Az átlagos kockázattal rendelkező populációnál daganatmegelőzés céljából tanácsos lenne a petevezetékek eltávolítása. Erre a fertilis kort követően végzett hasi műtétek (pl. méh-, epehólyag-, vakbél-eltávolítás) során kerülhetne sor.

A petefészkekrák kialakulása szempontjából magas kockázatú, BRCA1-, BRCA2-mutációt hordozó, valamint Lynch-szindrómás nők esetében a petevezeték-eltávolítás vonzó alternatívája lehet a megelőző célzattal végzett függelékeltávolításnak. Mivel a módszer hatékonyságáról jelenleg nincsenek megbízható adatok, a magas daganatos kockázat miatt rutinszerű alkalmazása nem javasolható. Mindaddig, amíg ilyen adatok nem érkeznek, a bizonyítottan hatásos teljes függelékeltávolítás javasolt a fertilitási szándék lezárása után.

A művi meddővé tétel világviszonylatban a leggyakrabban alkalmazott modern fogamzásgátlási módszer. Amennyiben

a petevezetékek eltávolításával végezzük, a biztonságos fogamzásgátláson túl hatékony daganatmegelőző módszerrel válhat.

■ KÖVETKEZTETÉS

Bár petevezeték-eltávolítás daganatmegelőző hatékonyságáról egyelőre nem rendelkezünk megbízható bizonyítékokkal, és a közeljövőben nem is várható olyan prospektív, randomizált vizsgálat, amely ezt igazolni tudná, az új elmélet alapján várható, hogy a módszer eredményesnek fog bizonyulni. Alkalmazását szakmai szervezetek, például a Kanadai Nőgyógyász Onkológus Társaság már bevette ajánlásába (50).

IRODALOMJEGYZÉK

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* 2010; 221: 49–56.
3. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:41–4.
4. Survival rates for ovarian cancer from Cancer.org — American Cancer Society. Last Medical Review: 03/21/2013 Last Revised: 03/21/2013.
5. Singer G, Stohr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:218–24.
6. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26:325–36.
7. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvallard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol.* 2012;13:e103–15.
8. Negri E, Tzonou A, Beral V, Lagiou P, Trichopoulos D, Parazzini F, et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer.* 1999;80:848–51.
9. Risch HA. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;86:115–7.
10. Hopkins ML, Fung MF, Le T, Shorr R. Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2004;92:827–32.
11. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet.* 2007;369:1703–10.
12. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2008;108:641–51.
13. Li XM, Ganmaa D, Sato A. The experience of Japan as a clue to the etiology of breast and ovarian cancers: relationship between death from both malignancies and dietary practices. *Med Hypotheses.* 2003;60:268–75.
14. Rosenblatt KA, Thomas DG. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:933–5.
15. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Gene reviews BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer Initial Posting: September 4, 1998; Last Update: September 26, 2013.

16. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med.* 2002;346:1660–1.
17. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609–15.
18. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971;2: 63.
19. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;195:451–6.
20. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:161–9.
21. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008;26:4160–5.
22. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu JS, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6116–26.
23. Tone AA, Begley H, Sharma M, Murphy J, Rosen B, Brown TJ, et al. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from BRCA mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4067–78.
24. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res.* 2007;5:35–44.
25. CrumCP, DrapkinR, MironA, InceTA, MutoM, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:3–9.
26. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol.* 2010: 932371.
27. Li J, Abushahin N, Pang S, Xiang L, Chambers SK, Fadare O, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24:1488–99.
28. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM, et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:e31–7.
29. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ III. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7:821–8.
30. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Borwn RD Jr, Roger VL, Melton LJ III, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009;16:15–23.
31. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1027–37.
32. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116:733–43.
33. Parker W, Broder M, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2005;106:219–26.
34. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod.* 2000;15:142–4.
35. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, Sezik HT, Kaya H. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33:863–9.
36. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Bergamini V, Zefiro F, Bolis P. Infectious morbidity after total laparoscopic hysterectomy: does concomitant salpingectomy make a difference? *BJOG.* 2009;116:589–93.
37. Répász I, Kovács G, Koppán Á, Kriszbacher I, Bódis J, Koppán M. A petefészkek túlélése méheltávolítás kapcsán elvégzett salpingectomiát követően – az árva ovárium szindróma Magy Nőorv L. 2010;73:275–9.
38. Plockinger B, Kolbl H. Development of ovarian pathology after hysterectomy without oophorectomy. *J Am Coll Surg.* 1994;178:581–5.
39. Bartz D, Greenberg JA. Sterilization in the United States. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1:23–32.
40. Stock RJ. Histopathologic changes in fallopian tubes subsequent to sterilization procedures. *Int J Gynecol Pathol.* 1983;2:13–27.
41. Schippert C, Hille U, Bassler C, Soergel P, Hollwitz B, Garcia-Rocha GJ. Organ-Preserving and Reconstructive Microsurgery of the Fallopian Tubes in Tubal Infertility: Still an Alternative to In Vitro Fertilization (IVF). *J Reconstr Microsurg.* 2010;26:317–23.
42. Owen ER, Kapila H. How microsurgery can assist in tubal reconstruction. *Int Surg.* 2006;91:S81–4.
43. Morse AN, Hammer RA, Walter AJ, Baker S, Magtibay PM. Does hysterectomy without adnexectomy in patients with prior tubal interruption increase the risk of subsequent hydrosalpinx? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1483–6.
44. Morse AN, Schroeder CB, Magrina JF, Webb MJ, Wollan PC, Yawn BP. The risk of hydrosalpinx formation and adnexectomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: a historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1273–6.
45. Chi IC, Jones DB. Incidence, risk factors, and prevention of poststerilization regret in women: an updated international review from an epidemiological perspective. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49:722–32.
46. Petersen HB, Pollack AE, Warshaw JS. Tubal sterilization. In: RockJA, JonesHW (eds.). *TeLinde's Operative Gynecology.* J.B. Lippincott, Philadelphia, 2008.
47. Schmidt JE, Hillis SD, Marchbanks PA, Jeng G, Peterson HB, Sterilization UCR. Requesting information about and obtaining reversal after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *Fertil Steril.* 2000;74:892–8.
48. Schepens JJ, Mol BW, Wiegerinck MA, Houterman S, Koks CA. Pregnancy outcomes and prognostic factors from tubal sterilization reversal by sutureless laparoscopic re-anastomosis: a retrospective cohort study. *Hum Reprod.* 2011;26:354–9.
49. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod.* 2011;26:2918–24.
50. GOC Statement Regarding Salpingectomy And Ovarian Cancer Prevention, 2011.

Az ultrahangvizsgálat jelentősége a méhtrák kórismézésében és szűrésében

SZABÓ ISTVÁN DR.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

E-posta: szabo@noi1.sote.hu

■ BEVEZETÉS

Napjainkban az ultrahangvizsgálat a legkönnyebben hozzáférhető és leggyakrabban alkalmazott képalkotó eljárás a szülészeti-nőgyógyászatban. Szerepe kiemelkedő, mivel viszonylag olcsó és veszélytelen, ugyanakkor a vizsgált nagyon hasznos adatok nyerhetők. A vizsgálóberendezések robbanásszerű fejlődésével (hüvelyi vizsgálófejek megjelenése, szinkódolt, power és pulzus Doppler-technika elterjedése, 3D-s ábrázolás, color power angiographia) minden korábbinál több lehetőség nyílt a vizsgált terület részletes ábrázolása mellett az érhalózat megítélésére és a véráramlás jellegzetességeinek a vizsgálatára. Ezzel a módszerrel a kiválasztott szerv vagy képlet ereződésének térbeli elrendeződése tanulmányozható, a korábban alkalmazott behatolásos vizsgálómódszereket (kontrasztanyag angiográfia) meghaladó részletgazdagsággal és térbeliséggel. Az érszerkezet leíró jellemzését biztosító megjelenítés mellett, a módszer számszerű mutatók meghatározását is felkínálja. Kétdimenziós ábrázolás mellett egy megadott területen belül (2D color hisztogram), háromdimenziós ábrázolás esetén a kiválasztott térfogaton belül (3D color hisztogram) határozható meg az azonosított érkepletek száma, az átlagos véráramlási sebesség, valamint egy összefoglaló mutató, amely az észlelt erek számát és a véráramlás mértékét együttesen jellemzi. Ma nap a nőgyógyászati ultrahangvizsgálat olyan szűrőmódszer, amely alkalmas a betegség megállapításához szükséges beavatkozások javallatának a felállítására, továbbá az alkalmazott kezelés hatékonyságának a követésére.

■ ULTRAHANGVIZSGÁLATTAL TÖRTÉNŐ SZÖVETJELLEMZÉS

A korszerű vizsgálóberendezések már képesek megjeleníteni a 100 mikronnál vastagabb érkepletekben zajló véráramlást, így az ultrahangos keringésvizsgálattal végzett szövetjellemzést a rosszindulatú daganatokban kifejlődő sajátos érszerkezet (neovascularisatio) azonosítására alapozzuk.

Juda Fokmann (1) elképzelése szerint a daganatnövekedés, a megfelelő tápanyagellátás és az áttétképzés kizárólag megfelelő vérellátással valósulhat meg. 10^6 -nál több rosszindulatú daganatsejt további fejlődéséhez érkepződés (angiogenesis) szükséges, amely a daganatban termelődő érnövekedési faktor (vascular endothelial growth factor – VEGFs) hatására

következik be. A VEGF az ép szövet érhalózatából (döntően a visszerekből) kiinduló érújdonképződést gerjeszti. A folyamat teljesen szabályozatlan, és alapot teremt a daganatsejtek további burjánzásához.

Az újdonképződött erek falában nincs simaizom, csupán kevés rostos kötőszövet. Az izomréteg hiánya miatt kisebb az érfal ellenállása, fokozottabb a daganatban a vérellátás, biztosítva a gyors sejtosztódáshoz szükséges vérmennyiséget. A szabálytalan érhalózatban sok az artériás-vénás kapcsolódás, továbbá óriás kapillárisok, kevés izomállományt vagy izomállományt egyáltalán nem tartalmazó rendellenes arteriolák és tágult, zsákszerű érkepletek találhatók. A daganat gyors növekedése és a szabálytalan ereződés miatt vérszegény (ischaemiás) és elhalt (necroticus) területek alakulnak ki a daganat közepén.

Az érújdonképződés az egyik legfontosabb jel a rosszindulatú daganatok elkülönítésében. Az ultrahanggal gyanús területen a power és pulzus-Doppler-vizsgálattal felismerhető kóros érhalózat és az alacsony impedanciájú, turbulens áramlásra utaló Doppler-shift jelzi az érújdonképződést. A daganatok ereződésének vizsgálatakor mindig számos érkeplet azonosítható, és különböző helyeken mérhetők (számíthatók) a véráramlás jellegzetességei. Az impedanciaindexek értékelésekor a daganatban előforduló legkisebb értékek használandók a végső elemzéshez. A biztosabb diagnózishoz az alaki és az érelváltozásokat együttesen kell értékelni. Figyelembe kell venni az ereződés formáját, az érkepletek elhelyezkedését és a véráramlás jellemzőit.

A rosszindulatú daganatok zömében szabálytalan érhalózat és rendellenes véráramlás észlelhető. A daganatszövetben szabálytalanul szétszórta, apró érkepletek láthatók, amelyekben igen alacsony impedanciájú (alacsony keringési ellenállásra utaló) örvényes áramlás mutatható ki.

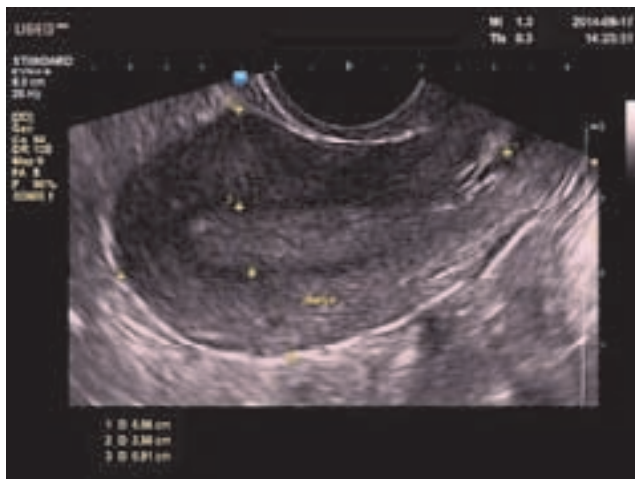
A jóindulatú daganatok azon csoportjában, ahol véráramlás a daganatban egyáltalán kimutatható, szabályosan elágazódó, rendezett érhalózatot figyelhetők meg. Szignifikánsan magasabb keringési ellenállásra, azaz ép vértáramlásra utaló impedanciaindex-értékek mérhetők.

■ MÉHTESTRÁK

A méhtrák a női nemi szervek leggyakoribb rosszindulatú daganata. Átlagos előfordulási gyakorisága 17–19/100000 (2). Magyarországon 2008-ban 1119 új megbetegedést rögzítettek (3). A daganatok 80–90%-a a változókorban jelentkezik; az átlagos életkor 60 év, de előfordul 30 év alatt és 80 év felett is. Az első tünet 90%-ban hüvelyi vérzés. A kórisme felállításakor a legtöbb daganat (72%) I. stádiumú. A túlélést a daganat szövettani formája, stádiuma, valamint a szöveti érettség foka (grading) befolyásolja. Az átlagos 5 éves túlélés 86% (3). Keletkezésében a tartós ösztrogénhatásnak, a progeszteronnal nem ellensúlyozott méhnyálkahártya-burjánzásnak bizonyítható szerepe van.

A daganat a méhnyálkahártya körülírt területén keletkezik, legtöbbször a méhfenéken vagy a kürtök beszájadásánál, ritkábban a belső méhszáj magasságában. Igen lassan nő, kezdetben a méhnyálkahártyában terjed, majd behatol a méhizomzatba is. A nyakcsatorna beszűródése és elzáródása haemato-, mucovagy pyometra kialakulásához vezethet.

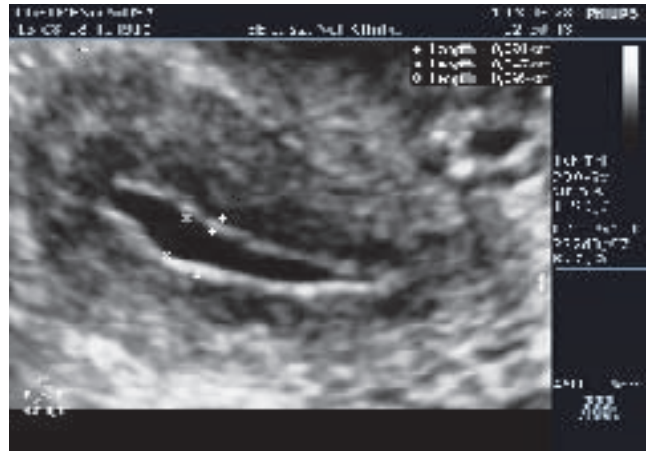
Hüvelyi ultrahangvizsgálattal tisztán ábrázolható az endometrium–myometrium határ, pontosan mérhető a nyálkahártya vastagsága, és megítélhető a szerkezete. A szabályos méhnyálkahártya echogen terület formájában ábrázolódik, amelyet a méhizomfal legbelső rétegét jelző hypoechogén sáv vesz körül. A nyálkahártya vastagságát hosszszelvényben mérjük, a mellső és a hátsó határfelületek közötti távolság meghatározásával. A kapott érték, összefekvő nyálkahártya-felsőszélénél, mindkét réteg együttes vastagságát adja (1. ábra). A változókort követően, a kifejezett sorvadás miatt a méhür kitágulhat, és a vékony nyálkahártya-felsőszélénél eltávolodhatnak egymástól (2. ábra).



1. ábra. Hüvelyi ultrahangvizsgálat a méh hosszszelvényében. A mért 9 mm-es méhnyálkahártya-vastagság az összefekvő felsőszélénél a mellső és hátsó falú méhnyálkahártya-réteg együttes vastagságát jelzi. Jól ábrázolódik a méhnyálkahártyát körülvevő, a méhizomzat legbelső rétegének hypoechogén sávja

Méhtrákban vastos a nyálkahártya, változó echogenitású, egyenetlen rajzolatú, és benne apró folyadék-tartalmú

felritkulások fordulhatnak elő. Az üregi folyadék megjelenése a belső méhszáj beszűkülésére vagy elzáródására utal (3. ábra). Color, power és pulzus-Doppler-vizsgálattal a méhtrákok túlnyomó részében érújdonképződésre utaló rendellenes érhalózat észlelhető. Szabálytalanul szétszórt, vékony érkepletek és tágult vénás átmetszetek ábrázolódnak a nyálkahártyán belül vagy közvetlenül alatta (4. ábra). Ezen érkepletekben igen alacsony impedanciájú, örvényes áramlás létható.



2. ábra. Hüvelyi ultrahangvizsgálat változókorú nő méhének hosszszelvényében. A kifejezett sorvadás következtében a méhür kitágult, és a vékony felsőszélén eltávolodtak egymástól

A belső méhizomréteg hypoechogén sávjának megszakadása vagy eltűnése, a méhnyálkahártya–méhfal határ szabálytalan-sága és elmosódottsága a méhizomzatba terjedés jele. Ennek alapján megítélhetjük, hogy a méhfalba terjedés mértéke 50% alatti, vagy ezt meghaladó. Kevésbé pontos a vizsgálat, amikor a méh falában izomgöbök is előfordulnak (4–6).

A daganatnak a méhnyakra terjedése akkor valószínűsíthető, ha a nyakcsatorna a belső méhszáj felől kiszélesedik, és a méhnyálkahártya szabálytalan echorajzolata folytatódik a nyakcsatornába, illetve ha a nyakcsatorna és a méhnyálkahártya echója nem határolódik el élesen egymástól.

A hüvelyi ultrahangvizsgálat, a nehézsége és a korlátai mellett is, 78–92%-os biztonsággal ítéltető meg a daganat stádiuma. Az ultrahangvizsgálat egyéb radiológiai képalkotó eljárásoknál olcsóbb, egyszerűbb és könnyebben hozzáférhető vizsgálómódszer, amely a daganat kiterjedésének, a méhfal érintettségének stb. meghatározásával lehetővé teszi a leghatékonyabb kezelés megválasztását.

■ A MÉHTESTRÁK ULTRAHANGVIZSGÁLATTAL TÖRTÉNŐ SZÜRÉSÉNEK LEHETŐSÉGE POSZTMENOPAUZÁBAN

Huszonöt éve bizonyított, hogy a változókorú nőknél szoros összefüggés van az ultrahangvizsgálattal meghatározott méhnyálkahártya-vastagság és a méhnyálkahártya kóros elváltozásai között (7–8). E megállapítás vetette fel annak lehetőségét, hogy a méhnyálkahártya-vastagság mérése alkalmazható

a méhnyálkahártyarák szűrésére idős nőknél. Hosszú időn keresztül tartotta magát az a nézet, amely szerint, ha a mellső és hátsó fali nyálkahártya együttes vastagsága ≥ 8 mm, a szövettani vizsgálat még jellemző tünetek (vérzés) hiányában is elvégzendő, mivel az ultrahangkép alapján nem dönthető el, hogy az elváltozás nyálkahártya-burjánzás, túlburjánzás vagy kezdődő méhtrák következménye (9–10). Számos nagy esetszámot feldolgozó tanulmány vizsgálta a méhnyálkahártya vastagságát posztmenopauzában jelentkező vérzészavar eseteiben is. Többen jutottak olyan eredményre, amely szerint, ha a méhnyálkahártya vastagság ≤ 4 –5 mm, az atípusos hyperplasia, avagy a méhtrák előfordulásának a valószínűsége rendkívül kicsi (11–12).

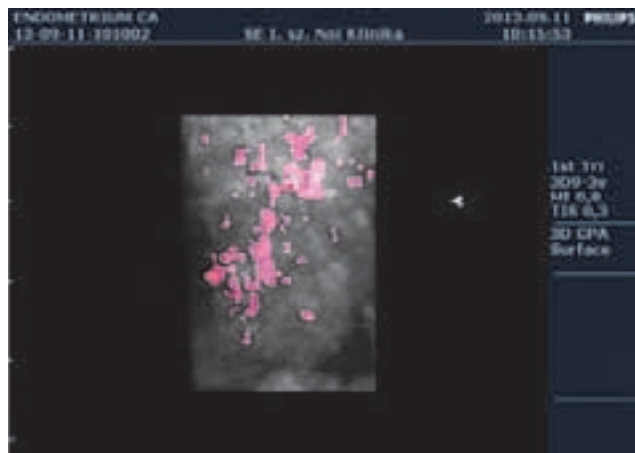
■ ULTRAHANGVIZSGÁLAT TÜNETEKEL JÁRÓ ESETEKBE

Az ultrahanggal történő méhnyálkahártya-vizsgálat értékének elemzésekor alapvetően el kell különíteni a tünet- és panaszmentes esetekben végzett vizsgálatokat a rendellenes vérzés esetén végzettektől. Sokesetű tanulmányok adatai szerint a rendellenes vérzések 21%-ban igazolható valamilyen nyálkahártya-elváltozás, míg tünetmentes esetben csak 2,3%-ban. Vérzészavar esetén, ha az endometrium vastagsága < 4 –5 mm, a méhnyálkahártyarák előfordulása 1% alatti, míg a 4–5 mm-t meghaladó nyálkahártya-vastagság esetén 18–27% (13–14).



3. ábra. Hüvelyi ultrahangvizsgálat, méhtrák. A méh üregét folyadék és változó echodenzitású egyenetlen daganatszövet tölti ki, amelyben felritkulások láthatók. A belső méhszáj felett az endomyometrialis határ elmosódott (◀)

Az Amerikai Radiológus Társaság Ultrahang Szekciója (Society of Radiologists in Ultrasound – SRU) által 2001-ben megrendezett egyeztető rendezvény úgy foglalt állást, hogy az idősebb nőknél a vérzések esetén is indokolt az ultrahangvizsgálat. Az általuk javasolt vizsgálati irányelvek szerint, amennyiben a nyálkahártya-vastagság ≤ 5 mm, egyedi mérlegelés alapján további megfigyelés vagy ismételt ultrahangvizsgálat, akár a méhüreg konyhasóoldatos feltöltése után (saline infusion transvaginal ultrasound – SIS) is lehetséges, de amennyiben göccs vagy diffúz méhnyálkahártya-elváltozás gyanúja merül fel, szövettani vizsgálat indokolt. Ha a vastagság ≥ 5 mm, méhkaparás és szövettani vizsgálat szükséges.



4. ábra. Hüvelyi power Doppler-ultrahangvizsgálat, méhtrák. Rendellenes érhalmozat a daganatszövetben. Szabálytalanul szétszórt, apró érkepletek ábrázolódnak a méh üregét kitöltő egyenetlen daganatban

■ ULTRAHANGVIZSGÁLAT TÜNETMENTES ESETEKBE

Breijer és munkatársai (16) az ultrahangvizsgálattal mért méhnyálkahártya-vastagság kórismezési értékét vizsgálták változókorú, tünet- és panaszmentes nőknél. Áttekintő tanulmányukban metaanalízissel elemezték a szakirodalomban 2011-ig fellelhető 32 tanulmányban szereplő 11 100 eset adatait (16). Céljuk a szabályos méhnyálkahártya-vastagság meghatározása és a kóros endometriumelváltozások gyakoriságának megítélése volt. Meghatározták a vizsgálat érzékenységét és fajlagosságát a rosszindulatú és a rákelőző méhnyálkahártya-elváltozások kórismezésében. A tanulmányokban közzétett adatok alapján az idős nőknél az átlagos vastagság 2,1–5,7 mm között van, a középpérték 3,2 mm. A vizsgált 11 100 esetben méhtrák csupán 0,62%-ban, kóros méhnyálkahártya-túltengés 0,59%-ban fordult elő. A vizsgálat érzékenysége a méhtrák észlelésére 5 mm-es határérték esetén 0,83%, fajlagossága 0,72% volt; a 6 mm-es határértéknél 0,33%-nak, illetőleg 0,94%-nak adódott. Tekintettel a kóros elváltozások rendkívül alacsony számára, továbbá a vizsgálat 1% alatti érzékenységi és fajlagossági értékére, úgy foglalt állást, hogy az ultrahanggal történő méhnyálkahártya-vastagság mérése nem alkalmazható tünetmentes esetekben a méhnyálkahártya kóros elváltozásainak szűrővizsgálatára.

Smith-Bindman és munkatársai (17) matematikai eszközökkel becsülték meg a méhtrák kockázatát 50 éves és idősebb, hormonkezelésben nem részesült nőknél. Meghatározták a kockázatot különböző méhnyálkahártya-vastagságoknál rendellenes vérzéskor és tünetmentes esetekben (1. táblázat). Valószínűségi számításaikban kiindulási alapnak tekintették, hogy a méhtrák az esetek csak 15%-ában tünetmentes. Megállapításaik szerint vérzészavar esetén, amennyiben a méhnyálkahártya vastagsága > 5 mm, a méhnyálkahártyarák kockázata 7,3%, és a kockázat a nyálkahártya-vastagság emelkedésével nő. Amennyiben a méhnyálkahártya vastagsága ≤ 5 mm, a méhnyálkahártyarák kockázata 0,07%. Vérzészavar nélkül, ha az endometriumvastagság > 11 mm, a kockázat

6,7%, megközelítőleg annyi, mint vérzészavar esetén 5 mm-es nyálkahártya-vastagságnál. Amennyiben a méhnyálkahártya-vastagság ≤ 11 mm, a méhtrák átlagos kockázata mindössze 0,002%. Az életkor növekedésével azonban az azonos méhnyálkahártya-vastagsághoz tartozó kockázat nő. A 11 mm-es határérték 79 éves korban több mint kétszeres kockázatot jelent az 50 éves korban mérthez képest. Véleményük szerint tünet- és panaszmentes esetekben 11 mm alatti méhnyálkahártya-vastagság esetén felesleges a szövettani vizsgálat, mivel a daganat előfordulási valószínűsége kifejezetten csekély.

1. táblázat. A méhtrák kialakulására hajlamosító tényezők

Elhízás (BMI ≥ 26) (kockázatonövekedés: 10 \times)
Magas vérnyomás (kockázatonövekedés: 2 \times)
Cukorbetegség (kockázatonövekedés: 3 \times)
Nulliparitás, csökkent fogamzóképeség
PCO-szindróma, vérzészavarok
Korai menarche és/vagy késői menopauza
Tamoxifenkezelés (kockázatonövekedés: 2,3 \times)
Hosszantartó, kiegyensúlyozatlan ösztrogénhatás
Életkor: ugyanazon méhnyálkahártya-vastagság lényegesen nagyobb kockázatot jelent idősebb életkorban, mint fiatalabbknál (például: a 11 mm-es méhnyálkahártya-vastagság 50 éves korban 4,1%-os, 79 éves korban 9,3%-os kockázatot jelent)
Komplex (adenomatosus) hyperplasia
Családi hajlam (Lynch-II szindróma)
Szív- és érrendszeri betegségek
Korábbi sugárkezelés

A korábban megjelent, nagy esetszámot feldolgozó tanulmányok azt sugallják, hogy a posztmenopauzában, tünet- és panaszmentes esetekben az ultrahangvizsgálattal meghatározott 8–11 mm-es méhnyálkahártya-vastagság nem feltétlenül kóros (8, 16–17). A 4–5 mm-t meghaladó méhnyálkahártya-vastagság előfordulási gyakorisága 3–17%, miközben az e csoportban igazolt méhtrák gyakorisága mindössze 1,3–1,7%. Nem ismert, hogy a méhtrákok hány százalékát ismerik fel vérzészavar nélkül, és szintén nincs irodalmi adat arra vonatkozóan, hogy a méhtrák vérzészavar kialakulás előtti felismerése növelné az 5 éves túlélési arányt.

■ ÖSSZEGRZÉS

A fentiek összefoglalásaként a következők fogalmazhatók meg (18–20):

- A hüvelyi ultrahangvizsgálat nem használható a méhtrák szűrésre (II-1E bizonyítékszint – jól megtervezett, ellenőrzött, véletlenszerű besorolást nélkülöző vizsgálatokból származó bizonyíték. Ismételt kimerítő bizonyítékok a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre.)
- Változókorú, tünet- és panaszmentes nőknél a szokványos méhnyálkahártya-mintavétel nem ajánlott (II-1E bizonyítékszint – jól megtervezett, ellenőrzött, véletlenszerű besorolást nélkülöző vizsgálatokból származó bizonyíték.

Ismételt kimerítő bizonyítékok a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre.)

- Az a szövettani mintavételre vonatkozó, vérzészavar esetén fennálló javallat, amikor a méhnyálkahártya-vastagság ≤ 4 –5 mm, tünetmentes esetekre nem vonatkoztatható (II-2E bizonyítékszint – lehetőleg több központ vagy kutatócsoport által végzett előre- vagy visszatekintő vagy esetellenőrzött tanulmány által szolgáltatott bizonyíték. Ismételt kimerítő bizonyítékok a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre.)
- Olyan tünet- és panaszmentes esetekben, ahol a méhnyálkahártya megvastagodott (≥ 11 mm), és egyéb, ultrahangvizsgálattal azonosítható elváltozások láthatók (fokozott érképződés, egyenetlen méhnyálkahártyarajzolat, részleges folyadékterület a méhüregében), a szövettani azonosítás mérlegelése javasolt (II-1A bizonyítékszint – jól megtervezett, ellenőrzött, véletlenszerű besorolást nélkülöző vizsgálatokból származó bizonyíték. Kimerítő bizonyíték a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre.)
- Minden olyan tünet- és panaszmentes esetben, ahol a méhnyálkahártya megvastagodása észlelhető, és a méhtrák kialakulása szempontjából fokozott a kockázat (1. táblázat), egyedi elbírálás javasolt a további vizsgálatok végzéséhez. (II-1B bizonyítékszint – jól megtervezett, ellenőrzött, véletlenszerű besorolást nélkülöző vizsgálatokból származó bizonyíték. Kielégítő bizonyíték a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre.)

A BIZONYÍTÉKOK MINŐSÉGÉNEK MEGÍTÉLÉSE (21)

II-1. szint: Jól megtervezett, ellenőrzött, véletlenszerű besorolást nélkülöző vizsgálatokból származó bizonyíték
 II-2. szint: Lehetőleg több központ vagy kutatócsoport által végzett prospektív, retrospektív vagy eset-kontroll tanulmány által szolgáltatott bizonyíték

AZ AJÁNLÁS OSZTÁLYOZÁSA (21)

- A) Kimerítő bizonyíték a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre
- B) Kielégítő bizonyíték a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre
- C) A jelenlegi bizonyítékok ellentmondásosak, és nem teszi lehetővé egyértelmű ajánlás megfogalmazását a klinikai gyakorlat számára, egyéb tényezők azonban hatással lehetnek a döntésekre
- D) Ismételt kielégítő bizonyítékok a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre
- E) Ismételt kimerítő bizonyítékok a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre
- L) Nincs elegendő bizonyíték (mennyiségi vagy minőségi) klinikai ajánlás megfogalmazására, ugyanakkor egyéb tényezők hatással lehetnek a döntésekre

IRODALOM

1. Folkman J, Melrel E, Abernethy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971;133:275–8.
2. Tompa A. Daganatos betegségek előfordulása, a hazai és nemzetközi helyzet ismertetése. *Magyar Tudomány* 2011;11:1333–45.
3. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada. Canadian Cancer Statistics 2008. Canadian Cancer Society, Toronto, 2008.
4. Gordon A, Fleischer A, Reed G. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 321–7.
5. Karlsson B, Norstöm A, Grandberg S, et al. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:35–39.
6. Szabó I, Szánthó A, Német J, Csapó Zs, Szirmai K, Papp Z. A myometrium inváziójának meghatározása endometrium-carcinomában transvaginalis ultrahangvizsgálattal. *Orv Hetil* 1997;138:1323–7.
7. Nasri MN, Coast GJ. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1333–8.
8. Shipley CF 3rd, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994;13:99–104.
9. Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990;335:1569–71.
10. Smith P, Bakos O, Heimer G, Ulmsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:591–4.
11. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:119–23.
12. Dorum A, Kristensen B, Langebrenne A, Sornes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:116–9.
13. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al.: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am. J Obstet Gynecol* 1995;172:1488–94.
14. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylöstalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:509–15.
15. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-sponsored consensus conference statement. *J Ultrasound Med* 2001;20:1025–36.
16. Breijer MC, Peeters JAH, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RHM, Mol BWJ, Timmermans A. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:621–9.
17. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558–65.
18. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues, 2008. *Cancer J Clin* 2008;58:161–79.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 426. *Obstet Gynecol* 2009;113:462–4.
20. Society of Obstetrics and Gynaecology Canada (SOGC). Clinical Practice Guideline Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Canada* 2010;249:990–9.
21. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.

Az emlőrákok osztályozási rendszerei – alapismeretek nőgyógyászoknak

BŐSZE PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest¹

E-posta: bosze@eagc.eu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A molekuláris biológiai kutatások egyértelművé tették, hogy a genetikai kifejeződések alapján osztályozhatók a betegségek. Így a génkifejeződések, a cDNS és a miRNS kifejeződései szerint. Emlőrákoknál a génkifejeződéseknek megfelelően sokféle csoportosítás született, közöttük a széles körben elterjedt St. Gallen-i beosztás, amely a négy alaplomolekula (*ER*, *PgR*, *HER2*, *Ki67*) különböző társulása szerinti felosztás; megkülönböztet luminalis-A, luminalis-B, HER2-dús és hármas negatív emlőrákokat. A microarray módszerek lehetővé tették több ezer gén kifejeződésének egyidejű elemzését, kezdetben a kutatás területén. Csakhamar azonban sokgének vizsgáló készleteket is előállítottak; ezek kezdenek a gyakorlatba is beépülni. Előnyük a pontosság és az, hogy több és összetettebb tájékoztatást adnak. Hátrányuk többek között, hogy drágák.

Az emlőrákok molekuláris csoportosításának ismerete ma már nem nélkülözhető: nemcsak az emlőrákokat kezelőknek fontos, de a nőgyógyászoknak is, hiszen ők is részt vesznek az emlők betegségeinek ellátásában, beleértve az emlőrákot is. A kérdés áttekintő ismertetését ezért tartom fontosnak.

Kulcsszavak: emlőrák, molekuláris csoportosítás, jelfogók, HER2, Ki67

■ ABSTRACT

Current progresses in molecular biology research show that cancer subtypes can be obtained from different molecular signatures. It has been shown earlier that expression profiles can classify diseases. Breast cancer has long been grouped according to their ER, PgR, Ki67 and HER2 status. Age, menopause, tumour grade and stage are all used to predict clinical outcome in breast cancer patients. Although these clinically based predictions have been useful in prediction of prognosis, choice of treatment, and risk of recurrence, they emerge with a limited predictive capacity when differentiating patients on an individual basis. Hence, there has been a need for molecular subtyping. Gene expression profiling not only allows patients with breast cancer of similar grade or hormone status to be differentially stratified but can also be used to produce predictive and prognostic gene signatures based on the expression of a set of key regulatory genes. In 2011 and 2013 in St. Gallen the definitions of the four surrogate breast cancer subtypes were defined: luminal A, luminal B, HER2-enriched and triple negative breast cancer.

The aim of this study to review the current status of subtyping breast cancers, and how can it be utilised in clinical practice.

Keywords: breast cancer intrinsic subtypes, molecular signatures, hormone receptors, Ki-67, HER2

A KÖZLEMÉNYBEN ELŐFORDULÓ RÖVIDÍTÉSEK, MOZAIKSZÓK JEGYZÉKE

AC	– antraciklin-ciklofoszfamid
AJCC	– American Joint Committee of Cancer
AID	– activation-induced cytidine deaminase
APOBEC	– apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like
ATM	– ataxia teleangiectasia mutated
AZGP1	– alpha-2-glycoprotein 1, zinc-binding
BL	– basal-like cancers
BCI	– Breast Cancer Index (emlőrákmutató)
BRCA	– Breast cancer
BIRC5	– baculoviral IAP repeat containing 5
BRIP1	– BRCA1-interacting protein 1
BUB1B	– BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase beta (BUB: budding uninhibited by benzimidazoles)

CALM2	– calmodulin 2 (phosphorylase kinase, delta)
CDH1	– cadherin-1 (E cadherin)
CENPA	– centromere protein A
CBFB	– core-binding factor subunit beta
CDKN2A	– cyclin-dependent kinase inhibitor 2A Más néven: p16 ^{INK4a} (protein 16 [ink staining])
CHEK2	– checkpoint kinase 2
CH25H-gén	– koleszterin-25-hidroxiláz képző gén
CIS	– carcinoma in situ
CK	– citokin
CMF	– ciklofoszfamid–metotrexát–fluoro-uracil
DCIS	– ductal carcinoma in situ
DHCR7	– 7-dehydrocholesterol reductase
DNA	– dezoxi-ribonukleinsav
EP-érték	– EndoPredict score
ER	– estrogen receptor

¹ Az összeállítás az AVON Cosmetics Hungary támogatásával jött létre.

FDA	– Fud and Drug Administration, USA	PTEN	– phosphatase and tensin homolog
FGFR2	– <i>fibroblast growth factor receptor 2</i>	QDs	– quantum dots-based (IHC-vel [QDs-IHC])
FIGO	– International Federation of Gynecology and Obstetrics	qRT-PCR	– quantum reverse transcriptase-PCR
G	– grade	RACGAP1	– Rac GTPase-activating protein 1 (RAC: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)
GGI	– Genomic Grade Index	RBBP8	– retinoblastoma-binding protein 8
HER2	– Epidermal growth factor receptor 2	RNS	– ribonukleinsav
HOXB	– homeobox gén	ROR	– risk of recurrence score
HR	– hormone receptor	RPS6	– riboszómafehérje-S6)
IHC	– immunhisztokémia	RPL37A	– ribosomal protein L37a
IL17BR	– interleukin-17B jelfogó	RRM2	– ribonucleotide reductase M2 (Ribonucleoside-diphosphate reductase subunit M2)
IL6ST	– interleucin 6 signal transducer	RS	– recurrence score
ITGB4	– integrin-B4	RUNX1	– runt-related transcription factor 1
IUCC	– International Union Against Cancer	SF3B1	– splicing factor 3B subunit 1
Ki67	– kinetics 67	STC2	– stanniocalcin-2
LAMC2	– laminin-C2	STK11	– serine/threonine kinase 11
LCIS	– lobular carcinoma in situ	TC	– taxán-ciklofoszfamid
LOE	– levels of evidence	TGFB1	– transforming growth factor beta 1
LOH	– loss of heterozygosity	TDLU	– terminal ductal-lobular units
LSP1	– lymphocyte-specific protein 1	TIMP3	– metalloproteinase inhibitor 3
MAP3K1	– mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1	TNBC	– triple-negative breast cancer (három negatív emlőrák)
MAP2K4	– mitogen-activated protein kinase kinase 4	TNM	– tumor, node, metastasis
MGP	– matrix gla protein	TP53	– tumor protein 53
MLL3	– myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 3	TpC	– tirozin-foszfát-citozin
MYH9	– myosin, heavy chain 9, non-muscle	UBE2C	– ubiquitin-conjugating enzyme E2
NDKA	– dezoxi-nukleozid-difoszfát-kináz	uPA/PAI1	– Urokinase Plasminogen Activator/Plasminogen Activator Inhibitor-1
NEK2	– NIMA-related kinase 2 (NIM: nitronidazole, nimA)		
NOS	– not otherwise specified		
OAZ1	– ornithine decarboxylase antizyme 1		
PALB2	– partner and localizer of BRCA2		
pCR	– patologic complete response		
PgR	– progesterone receptor		

■ BEVEZETÉS

A Nőgyógyászati Onkológiának ebben a számban adjuk közre *Selmeci és munkatársainak* (49. oldal) az emlőrákos betegek egyik kórtóló tényezőjének, a progeszteron jelfogójának (PgR) jelentőségéről összeállított tanulmányát. A szerzők megemlítik az emlőrákok régebbi és új beosztásait, különösen a legújabb molekuláris osztályozást. Nagyon sokféle módon csoportosítjuk az emlőrákokat; kivált az utóbbi évtizedben, a genomikai módszerekkel szerzett ismeretek beépítése az emlőrákos betegek ellátásába újabb beosztásokat hozott. Ezek ismerete a nőorvosi daganatgyógyászoknak is lényeges, ezért az alábbiakban összefoglalóan ismertetem az emlőrákok lényegesebb osztályozásait. Nem célja a dolgozatnak az emlőrák kezelésének a tárgyalása; csupán az osztályozással és a genetikai, genomikai felfedezésekkel kapcsolatban említek egy-egy megfontolást.

■ A RÁKKÉPZŐDÉS GENETIKAI VONATKOZÁSAI

A ráksejt a genetikai eltérések folyamatából keletkezik: egyik génhiba és a következményes működési zavar követi a másikat. Néhányuk a sejt-szövet vizsgálatokkal kezdetben észrevétlen marad, mások már korán megmutatkoznak, például a sejtek fokozott osztódásában és felszaporodásában (hyperplasia). A felgyorsult sejtosztódásokba előbb-utóbb hiba csúszik, újabb genetikai eltérések jönnek létre, és megjelennek a kóros (atypusos) sejtek (atypusos hyperplasia). A kóros sejtek a hám ép sejtjeit fokozatosan kiszorítják, majd teljesen elfoglalják a hámszövetet. Ez a hámbeli rák (in situ carcinoma), amely

biológiai értelemben rákmegelőző állapot: nem töri át az alaphártyát, nem szóródik. Mirigyhám esetében a kóros sejtek egyetlen sejt sor helyén szaporodnak. A hámbeli ráksejt újabb génelterések kialakulásával válik képessé az alaphártya áttörésére, és létrejön az ún. áttörő (invazív) rák, amelyet egyszerűen ráknak nevezünk. A rák keletkezésének folyamatában tehát megkülönböztetünk:

- hámbeli rákelőző elváltozásokat (intraepithelialis neoplasia, atypusos hyperplasia),
- hámbeli rákot (carcinoma in situ, CIS),
- és rákot (invazív carcinoma, áttörő rák).

A kötőszövetbe került sejtek a nyirok-vér erekkel elsodródhatnak, és ha a ráksejtek képesek „talajt fogni”, áttétek keletkeznek. Az elsodródott ráksejteknek legfeljebb töredékéből fejlődik áttét, legtöbbjük az immunrendszer elpusztítja. A daganat áttétképző tulajdonsága valószínűleg a rákképződés kezdeti szakaszában már kialakul, legalábbis erre utal, hogy az elsődleges daganat génkifejeződése alapján felismerhetők az áttétek képződésére hajlamos rákok (1).

Emlőrákok jőszerivel mind az ún. terminal duct lobular unit (TDLU) sejtjeiből alakulnak ki, következőképpen a szövettani nevük, például lobularis rák, nem utal a kiinduló sejtekre. Kétféle hámbeli rákot (DCIS [ductalis carcinoma in situ],

LCIS [lobularis carcinoma in situ]) különböztetünk meg, egyikük sem egységes betegség: bizonyos formájuk nem válik rákká, többségük azonban áttöri az alaphártyát (2). Az emlőrákok viszonylag gyakran adnak áttéteket, amelyek akár 10–15 évvel az elsődleges daganat eltávolítása után is megjelenhetnek; ezek a tüdőben, csontokban, agyban, bőrben keletkeznek leginkább.

A genetikai eltérések sokaságát figyelték meg az emlőrákokban, de olyat nem, amelyik az ún. kiinduló géneltérés lenne, mint például a hasnyálmirigy- vagy tüdőrákoknál, amelyek általában a KRAS-gén hibájával kezdődnek. Ebből arra következtethetünk, hogy sokféleképpen keletkezhet emlőrák. Az örökletes emlőrákoknak is csak egy része kötődik a BRCA-génekhez, ismertek más csirasejti génhibákból (PTEN, TP53, STK11, CHEK2, ATM, PALB2, BRIP1, FGFR2, LSP1, MAP3K1, TGFBI stb.) eredők is. Az emlőrákok genetikáját nem részletezhetem, túllépne az összefoglaló keretein.

A genetikai hibák mellett az epigenetikai eltérések is jelentősen részt vesznek az emlőrákok kialakulásában. A leginkább számottevő a DNS hipermetilációja. A hipermetiláció következtében kórossá válhat a gén kifejeződése: kifejeződik az egyébként néma gén, például az onkogének, de fordítva is lehetséges: nem fejeződik ki a gén, például a daganatgátló gének. Mindkettő lényeges az emlőrákok keletkezésében. Előfordul, hogy nem közvetlenül az onko- vagy a daganatgátló génre hat a hipermetiláció, hanem más, az onko- vagy a daganatgátló gének működését befolyásoló génekre (közvetett hatás). Máskor a genetikai és az epigenetikai hatás együtt érvényesül, például az ER-kifejeződés-hiány részben génhiba, másrészt a génpár (allél) metilációjának következménye (3). Emlőrákban a hipermetiláció több génnek is befolyásolja a tevékenységét, így a BRCA1, az ER, a PgR, az áttétképződést gátló CDH1, a TIMP3, továbbá a sejtsztódásban részt vevő p16^{INK4a} (CDKN2A) stb. Az utóbbi az emlőrákok 30%-ban el van némítva: ennek következménye a sejtburjánzás fokozódása (4). A CDH1 és a TIMP3 kikapcsolásával fokozódik az áttétképződés, romlik az életkilátás (5–6). A DNS nagy részére kiterjedő hipermetiláció genetikai bizonytalanságot teremt; főleg a kromoszómák centroméra körüli részén keletkeznek zavarok. A sejtek genetikai bizonytalansága további génhibák forrása.

■ AZ EGYEDI KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

A rákok mindegyik formája rendkívül változatos betegség: bennük a genetikai hibák sokfélesége szinte végtelen. Ebből következik, hogy a kezelés sem lehet egységes, mert óhatatlanul előfordul alul- vagy túlkezelés. A jövő, és bizonyos mértékig már a jelen is, az egyedi, ún. egyénre szabott kezelés kora. A gondolat egyáltalán nem új, a hazai irodalomban sem.

Az egyedi kezelés a napi gyakorlatban még csoportok szerinti kezelés: még nem jutottunk odáig, hogy minden emlőrákos beteget személyisége és daganattérképe szerint, egyéni módon kezeljünk. A csoportosítás célja:

- felmérni a kiújulás és az áttétképződés veszélyét,
- megítélni a kezelés várható hatékonyságát,
- a veszélyeztetettek további kezelése,
- a túlkezelés elkerülése,
- a kezelés utáni ellenőrzés irányítása.

Az emlőrákos betegek csoportok szerinti kezelésének már több évtizedes hagyománya van: bizonyos gének (ösztrogénjelfogó [ER, PgR], hámnövekedésifaktor-jelfogó 2 [HER2], a sejtszaporodási képességet tükröző Ki67) kifejeződésének vizsgálata már napi gyakorlattá vált: értékelésük hozzátartozik a kórszöveti lelethez; a beteg kezelését pedig ezekhez idomítjuk. Például hormonkezelést csak az ER-pozitív (ER+) daganatok esetében adunk. A genetikai anyag összességének elemzésével azonban újabb lehetőségek nyíltak: a microarray módszerekkel a gének ezreit vizsgálhatjuk egyetlen meghatározásban, amely az emlőrákok egyedi megítélését, kórismézését és kezelését is új megvilágításba helyezi.

Érthetően kiegészült az emlőrákok besorolása újabbakkal, hiszen a DNS-hibák és ezek molekuláris megnyilvánulásai nem tükröződnek pontosan a sejt- és szövetváltozásokban, ugyanakkor meghatározzák a daganatok viselkedését, az ún. daganatbiológiát. Létrejöttek a molekuláris csoportosítások és ennek következtében a kezelések szűkebb csoportok szerinti egyediesítése. Itt tartunk ma, idáig jutottunk az egyedi kezelés lehetőségeiben.

■ AZ EMLŐRÁKOK CSOPORTOSÍTÁSI FORMÁI

A daganatokat sokféleképpen osztályozzák; a legtöbb a kezelés támpontjai szerinti csoportosítás, de készítek felosztásokat a kórismézés, a kórjósolat és más megfontolások alapján is. Az emlőrákoknál a következők terjedtek el:

SZÖVETTANI OSZTÁLYOZÁS

A WHO új osztályozást állított össze 2012-ben. Két nagy csoportot választ el: a nem sajátos formákat (invasive breast cancer not otherwise specified, NOS) és a sajátoságos változatokat. Az első csoportba az emlőrákok 60–75%-a tartozik, a különleges formák a daganatok ~25%-át teszik ki. A felosztásban a szövetek differenciáltsága is lényeges, vagyis az, hogy a daganat szöveti szerkezete mennyire emlékeztet arra az ép szövetre, amelyből kiindult. A sajátos formák közül némelyiknek a biológiai viselkedése is egyedi, független más kórjósoló tényezőktől, sőt még a stádiumtól is (7). A szövettani osztályozást nem részletezem; külön közleményben fogjuk ismertetni.

STÁDIUMBEOZTÁS

A daganatok stádiumbeosztásának elveiről a folyóirat egyik különszámában olvashatunk (8). Röviden: a stádiumok szerinti besorolás a daganatnövekedés folyamatának mesterséges

szakaszolása, amelynek alapja a daganat kiterjedtsége. Jóllehet mesterséges felosztás, a gyakorlat szempontjából mégis lényeges: a kezelések egyik meghatározója, annak ellenére, hogy a létrehozói nem ezért találták ki. Többféle stádiumbeosztás ismert, a legelterjedtebb a TNM- (tumor, node, metastasis) besorolás. Egyes orvosi szakterületek elkészítették a saját beosztásukat is; ezeket az utóbbi évtizedben messzemenően hozzáigazították a TNM-beosztáshoz, hogy egységes legyen. Az elsődleges női nemi szervek rákjainál a FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stádiumbeosztását alkalmazzuk.

Az emlőrákokat a TNM-besorolás szerint stádiumozzuk; a legutóbbi változatot 2010-ben fogadták el. A felosztást az AJCC (American Joint Committee of Cancer) és az UICC (Nemzetközi Rák Szövetség, Union for International Cancer Control) közösen határozza meg. A klinikai stádiumot *c*, a szövettanit (patológiai) *p* és a bevezető kemoterápia utánit *yp* tartozékbetűkkel jelöljük (*cTNM*, *pTNM*, *ypTNM*). A klinikai vizsgálat felöleli a képalkotó eljárásokat (mammográfia, ultrahang, MR stb.) is.

A rák és a hámbeli (in situ) rák nem különböztethető meg klinikai vizsgálattal, tehát a cTis (in situ) kétes kórisme. Az egy parafintömbbe ágyazható (általában <2 cm) daganatoknál a mikroszkópos méréssel lehet a legpontosabban meghatározni a daganat nagyságát (pT), az ennél nagyobbakat egyszerűen megmérjük. A többgócú daganatoknál a legnagyobb góc mérete alapján határozzuk meg a pT stádiumot, de újabban annak a területnek a kiterjedését is megadjuk, amelyet a többgócú daganat érint.

A környéki nyirokcsomók (N) a következők: azonos oldali hónalji, a szegycsont melletti és a kulcsocsont feletti (supraclavicularis) nyirokcsomók. A hónalji nyirokcsomók a mellizmok közötti (interpectoralis, Rotter-nyirokcsomók) és a hónalji véna és ágrendszere menti nyirokcsomókból áll. Ezeket három szintre osztjuk: alsó (1-es szint), középső (2-es szint) és felső (3-as szint) hónalji nyirokcsomók. A környéki nyirokcsomókon kívüli nyirokcsomóáttét már távoli áttétnek (M) számít. A nyirokcsomóáttétek nagysága a legnagyobb ráksejttömörülés mérete. Több hónalji áttétnél a legnagyobb méretével stádiumozunk; nem adjuk össze a nyirokcsomóáttétek méreteit. A 0,2 mm-nél kisebb vagy 200 daganatsejtnél kevesebb sejtből álló áttétet az *izolált ráksejtek* fogalmával jelöljük. Ezeket a stádium meghatározásánál nem tekintjük nyirokcsomóáttétnek; a leletben azonban megjegyzésként feltüntetjük; ugyanakkor beletartoznak a vizsgált nyirokcsomók számába. A 0,2–2 mm nagyságú áttéteket mikroáttéteknek nevezzük. A nyirokcsomó-pozitivitás feltétele legalább egy >2 mm áttét (makrometastasis); a nyirokcsomók vizsgálatának a célja az ilyen vagy nagyobb áttétek felfedése. A nyirokcsomó-negativitás kimondásához az összes nyirokcsomót meg kell vizsgálni szövettanilag, a nagyokat legalább 2 mm-es szeletekre vágva. A kis nyirokcsomókból elég egyetlen metszetet készíteni a makroáttétek megállapításához. A mikroáttétek felfedezése aprólékosabb feldolgozást igényel.

A távoli áttéteket fizikai vizsgálattal, képalkotó módszerekkel, vérvizsgálattal, és szükség esetén, mintavétellel és mikroszkópos vizsgálattal ismerhetjük fel. A keringő ráksejteket és a <0,2 mm csont- és nem környéki nyirokcsomóáttéteket szóródó sejteknek nevezzük: ezeket nem vesszük figyelembe az M1-állapot meghatározásánál, de jelöljük (M0i+), mert kórjósól jelentőségűek.

SZÖVETI FOKOZAT (HISTOLOGIC GRADE)

A szöveti fokozat a sejttálatalkulás mértékét fejezi ki, nevezetesen azt, hogy a daganatsejtek mennyire emlékeztetnek még az eredeti sejtekre, és azt, hogy mennyire megtartott a daganatban az eredeti szöveti szerkezet. A daganat szöveti megjelenése a rosszindulatúságának a tükré: az erőszakosan növekvő daganatok óhatatlanul elfoglalják az eredeti szövet helyét is.

A szöveti fokozat meghatározásának sejt-szövet elemei a sejtalak- és sejtmagváltozások (polimorfizmus), a sejtosztódások száma és az eredeti szöveti szerkezet megtartottsága (emlőráknál a tubularis szerkezet). A szöveti fokozatot a nemzetközi irodalomban a *grade* (rövidítése: *G*) szó (jelentése: *fokozat*) fejezi ki, (*grade-1*, *grade-2*, *grade-3/4*; *G1*, *G2*, *G3/4*; *low-grade*, *high-grade* stb.). Minél kifejezettebbek a sejtalaki és a mageltérések, minél több az osztódó sejt, és minél kevésbé megtartott az alapszövet eredeti szerkezete, annál magasabb a fokozat. A teljesen átalakult daganatot anaplasticusnak is nevezik. A *grade* kifejezést a honi irodalomban is elterjedten használják.

A szöveti fokozat (*G1–3* [Nottingham fokozati rendszer]) az emlőrákoknál is fontos kórjósól tényező: a *G3*-daganatok általában nagyon rosszindulatúak, mégis vannak kivételek. A *G1*-emlőrákok kórjósólata rendszerint kedvező. A *G2* fokozatot köztes kórjósóló értéként értelmezik, jóllehet – mint a génkifejeződési vizsgálatok igazolták – nem önálló csoport: egy részük a *G1*-re, a másik részük a *G3*-ra jellemző génjeleket hordoz, vagyis a *G1*-, illetve a *G3*-csoportba tartozó emlőrákok (9). A *G*-csoportosítás hátránya, hogy kevésbé tényszerű, meghatározásában sok a személyes megítélés; jelentős a vizsgálók (interobserver) és az ismételt vizsgálatok (intraobserver) közötti eltérés.

A szöveti fokozatot nemcsak önállóan, hanem más kórjósóló jelekkel együtt, pontrendszerekbe építve is értékeljük. Emlőráknál a Nottingham kórjósóló pontrendszert (NPI) alkalmazzuk (10). Értékét a daganat nagyságából (cm), a nyirokcsomók érintettségéből (nincs áttét: 1 pont; 1–3 áttét: 2 pont; 4+ áttét: 3 pont) és a fokozatból számolják ki (a három mutató összértéke $\times 0,2$). A kórjósóló kiváló (<3 pont), jó (3–3,14), közepes (3, 14–5,4) és rossz (>5,4).

JELFOGÓK (RECEPTOROK) SZERINTI CSOPORTOSÍTÁS

Az ER és a PgR előfordulási arányszáma szerint megkülönböztetünk ER+/ER- és PgR+/PgR- daganatokat, illetve ezek különböző keveredési formáit (ER+ és PgR+; ER+ és PgR- stb.). Ez a csoportosítás már szabvány: beépült a szokásos kezelési tervekbe. Nehézséget okoz azonban, hogy az egyes csoportok

sem egységesek, például az ER+ emlőrákok viselkedése és genetikai szerkezete is lényeges különbözhet (11). Többségükben hatásos a hormonkezelés, egy részükben azonban nem, néhányuk pedig a kezelés alatt válik ellenállóvá. Viselkedésüket a sejtek burjánzásának (proliferáció) foka is meghatározza, olyannyira, hogy a sejtburjánzási mutató (Ki67) szerint két további csoportba osztják az ER+ daganatokat (l. lejjebb).

Az ER és a PgR meghatározása kiegészült a HER2 vizsgálatával. A HER2 az emlőrákok 15–20%-ában fokozottan képződik, és rossz kórjósló jel: a HER2-pozitív esetekben gyakrabban újul ki a daganat, és több beteg hal meg az emlőrák miatt (12–13).

Az ER és a PgR jelenléte alapvetően befolyásolja az endokrin (tamoxifen, aromatázgátlók) kiegészítő kezelés hatékonyságát: az ER/PgR pozitív daganatok 70%-ában,

az ER+–PgR- daganatok 35%-ban, az ER–PgR+ esetekben pedig 45%-ban hatásos a tamoxifen (14). Az ER- daganatok viszont a kemoterápiára érzékenyek; minden bizonnyal azért is, mert a sejtburjánzás rendszerint fokozott.

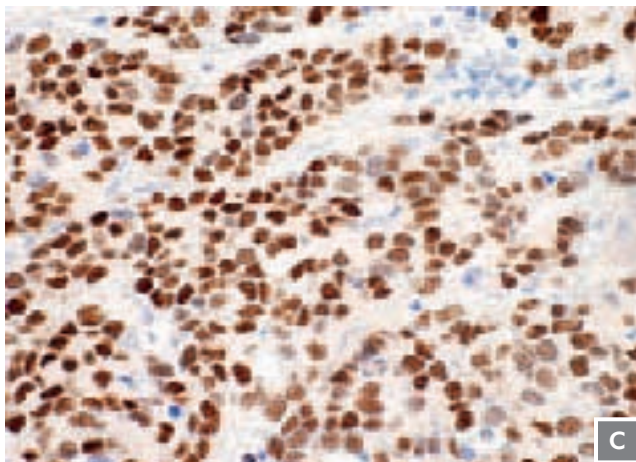
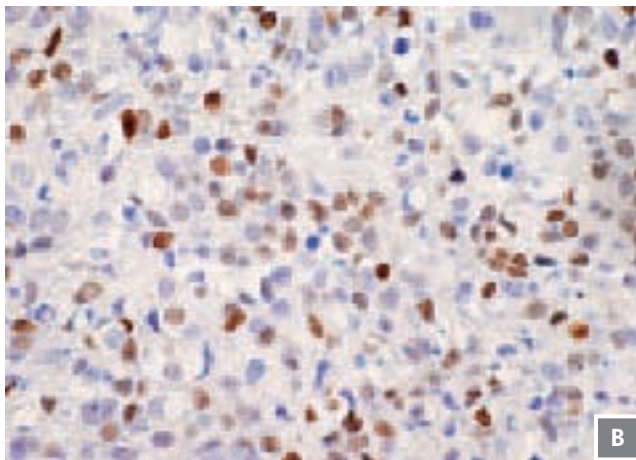
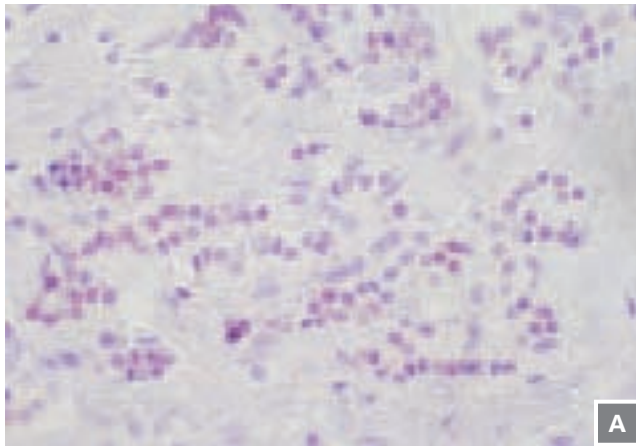
A HER2 a trastuzumab- (Herceptin) kezelés szempontjából jelentős. A trastuzumab a HER2 fajlagos ellenanyaga, a jel-fogó sejten kívüli részéhez kapcsolódik, következésképpen csak a HER2+ daganatoknál lehet hatásos – alkalmazzuk is az ilyen esetekben. Az elmúlt években újabb HER2-gátlókat is bevezettek HER2+ daganatos betegek kezelésére, mint a tirozin-kináz-gátló Lapatinib és a pertuzumab. Ezek szintén ellenanyagok, de a HER2-fehérje sejten belüli részéhez kötődnek.

Az emlőrákok jelenlegi TNM-beosztását a szürke tábla mutatja.

AZ EMLŐRÁKOK TNM-BESOROLÁSA			
T (tumor, a daganat nagysága)		N (node, nyirokcsomó)	
cT0, pT0	elsődleges daganat nem mutatható ki	cNx, pNx cN0, pN0	a környéki nyirokcsomók nem ítélték meg nincs hónalji nyirokcsomóáttét
cTis, pTis	in situ rák	cN1	mozgatható, azonos oldali hónalji nyirokcsomóáttét
cT1, pT1	≤20 mm	pN1mic pN1a pN1b	>0,2–2 mm, mikroáttét cT1mic, pT1mic ≤1 mm 1–3 hónalji nyirokcsomóáttét
cT1a, pT1a	>1–5 mm	pN1c	mammaria int. menti őrszemnyirokcsomó-áttét (klinikailag nem észlelhető)
cT1b, pT1b	>5–10 mm	pN2a	pN1a és pN1b együtt
cT1c, pT1c	>10–20 mm	pN2b	cN2a + cN2b
cT2, pT2	>20–50 mm	pN2c	rögzült hónalji nyirokcsomóáttét
cT3, pT3	>50 mm	pN3a	4–9 hónalji nyirokcsomóáttét
cT4, pT4	mellkasfal/bőr	pN3b	látható, tapintható mammaria int. menti nyirokcsomóáttét
cT4a, pT4a	mellkasfali érintettség	pN3c	mammaria int. menti nyirokcsomóáttét (hónaljnegatív)
cT4b, pT4b	vizenyő/fekélyesedés más bőrelváltozások		cN3a + cN3b + cN3c
cT4c, pT4c	T4a és T4b együtt		kulcsfont alatti nyirokcsomó
cT4d, pT4d	gyulladásos emlőrák		kulcsfont alatti vagy ≥10 hónalji nyirokcsomóáttét
M (metastasis, távoli áttét)			mammaria int. menti + hónalji nyirokcsomóáttét
M0	távoli áttét nem mutatható ki		cN2b + hónalji nyirokcsomóáttét – vagy –
M0(i+)	keringő daganatsejtek, vagy <0,2 cm távoli áttét		>3 hónalji nyirokcsomóáttét + pN1b
cM1, pM1	távoli áttét kimutatható		kulcsfont feletti nyirokcsomó
			kulcsfont feletti nyirokcsomóáttét
STÁDIUMBEOZTÁS			
I	T1,N0,M0		
IIA	T1,N1,M0 / T2,N0,M0		
IIB	T2,N1,M0 / T3,N0,M0		
IIIA	T1,N2,M0 / T2,N2,M0 / T3,N1/2,M0		
IIIB	T4,N0/1/2,M0		
IIIC	T1/2/3/4,N3,M0		
IV	M1 + bármely T és N		

A három jelfogó (ER, PgR, HER2) IHC-vel végzett vizsgálata szerinti pozitivitása, negativitása a daganatoknak úgymond az „ujjlenyomatát” (molekuláris arculatát) mutatja meg, és csupán becsléssel véleményez: gyengén, közepesen és erősen pozitív (1. ábra). Ugyanakkor a kifejeződés folyamatos (15), a csoport szétválasztása tehát mesterséges, a gyakorlatban mégis jelentős. Például az endokrin kezelés azoknál

a betegeknél a leghatékonyabb, akiknek a PgR-kifejeződése >75% (16), vagy a >50% ER+ esetekben szükségtelen a bevezető kemoterápia (17), és igen hosszú a daganatmentes túlélés kiegészítő hormonkezelés nélkül is, tehát nincs értelme a hormonok adásának (18). A pozitív/negatív jelöléseken belüli szórások is magyarázhatják, hogy az IHC-vel meghatározott molekuláris csoportok miért nem egységesek.



1. ábra. Az ösztrogénjelfogó (ER) meghatározás IHC-módszerrel. a) Gyenge festődés; b) közepes festődés; c) erős festődés (A felvételeket Dr. Hazslinszky Péter készítette és bocsátotta rendelkezésemre)

Chen és munkatársai (19) mennyiségi meghatározásokkal, az ER, a PgR és a HER2 kifejeződését az ún. quantum dots-based (QDs) IHC-vel (QDs-IHC) vizsgálták az emlőrákokban. A következőket állapították meg:

- Az IHC-vel ER–PgR+ esetben, a QDs-IHC-vel mindig kimutatható ER; tehát nagyon ritka vagy egyes nézetek szerint nem is létezik ER–PgR+ emlőrák (20).

- Az erősen pozitív ER/PgR esetekben megmutatkozik az ún. „erős az erősebb jelenség” (Matthew Effect), vagyis az erősen pozitív (>50%) ER-esetekben a daganatsejtek 80%-ában is az ER kifejeződése volt erősebb, mint a PgR-é, és fordítva.

- A három jelfogó mennyiségi viszonya szerint öt csoportra oszthatók az emlőrákok. Az osztályozásban az erősen és a gyengén kifejeződés határértéke az 50% volt, az ER-t és a PgR-t pedig együttesen, mint hormonjelfogót (HR, hormonreceptor) értékelték. A csoportok a következők:

Erősen HR+ – öt éves daganatmentes túlélés: ~83%.

Gyengén HR+ és gyengén HER2+ – öt éves daganatmentes túlélés: ~69%.

Gyengén HR+ és erősen HER2+ – öt éves daganatmentes túlélés: ~50%.

HR- és gyengén HER2+ – öt éves daganatmentes túlélés: ~48%.

HR- és erősen HER2+ – öt éves daganatmentes túlélés: ~40%.

A csoportok tehát különböznek kórjóslati jelentőségükben, és összhangban vannak a St. Gallen-i felosztással (1. lejjebb).

NÉGYMOLEKULÁS (ST. GALLEN-I) CSOPORTOSÍTÁS

A genomika módszereivel lehetséges a szöveteknek a genetikai tulajdonságuk szerinti megkülönböztetése. A microarray vizsgálatokkal gének ezrei tanulmányozhatók; nem magukat a géneket, hanem azok kifejeződését (pattern of gene expression), fehérjeképzését elemzik (21). A sejtek viselkedését meghatározó génkifejeződési mintázatot *signature*-nek nevezik. Magyar neve nincs, esetleg *génjegyek* mondható a névjegy (aláírás) mintájára.

A génkifejeződés alapján megállapítható az is, hogy valamely daganat génjegye az eredeti szövet mely sejtfeleségének a génkifejeződéséhez hasonlít; ebből következtethetünk a daganat eredetére, arra, hogy melyik sejtajtából származik (22). Az érett emlőhám háromféle sejtől áll: a végkamrát és a kivezető csövet bélelő hengerhám (luminalis sejtek, bélelősejtek), a hám alatti api/myoepithelialis sejtekből, amelyek helyenként önálló rétegnek tűnnek az alaphártya és a bélelő hengerhám között, valamint a mirigykivezető csatornák alaphártyáján elszórva található őssejtekből (stem- vagy progenitor cells).

A génkifejeződési mintázat tanulmányozásával Perou és munkatársai (23) az emlőrákok négy alformáját (intrinsic breast cancer subtypes) különböztették meg; ezek a klinikai megnyilvánulásukban is különböznek. A négy csoport: alapsejtszerű (basal-like), HER2-dús (HER2-enriched), luminalis és az emlőszövszerű (normal breast like). Sorlie és munkatársai (24) megállapították, hogy a luminalis ráksejteknek több génjegyű változata van, és, hogy ezek megnyilvánulnak a daganat biológiájában is; ennek következtében a luminalis csoportot A- és B-formára osztották.

Megjegyzés: Az angol irodalomban molecular profiling, intrinsic subtypes/signatures, genomic signatures, intrinsic classification stb. kifejezéseket használják. Ezekből a magyar szakirodalom is sokat átvész, de nem egységesen: a magyar megfelelők nem tisztáztak. A subtype kifejezést helyettesíthetjük az *alforma* főnévvel – előfordul az *altípus* kifejezés is. A forma szó az orvosi irodalomban elterjedt (műtéti forma, szövettani formái, géntérképezési formái stb.). Az intrinsic jelzőt a molekuláris megfelelően jelöli, és még használatos is a nemzetközi szakirodalomban. Tehát: molekuláris csoportosítás, molekuláris alcsoport/alforma. A signatures jelentése: jelzés, -jegy (genetic signatures – gényelek; genomic signatures – genomikai jegyek; ER-positive gene signatures – tükröfordítása: ER-pozitív gényegy; egyszerűbben ER-pozitivitás).

Csakhamar további részletek is tisztázódtak, az egyes csoportokat továbbiakra bontották, de bővült is az osztályozás újabb, az ún. claudin-low (claudinszegény) csoporttal (25). Ugyanakkor nehézségek is felbukkantak (26–27) olyannyira, hogy szükségessé vált újabb egyeztető értekezés összehívása, amelyet St. Gallenben tartottak meg 2013-ban (28). A résztvevők az emlőrákoknak az 1. táblázat szerinti csoportosítását határozták meg.

1. táblázat. Az emlőrákok molekuláris osztályozása a St. Gallen-i ajánlás szerint (28)

OSZTÁLY	MEGHATÁROZÁS
Luminalis-A rákok (luminal-A*)	ER-pozitív, PgR-pozitív, alacsony (<14%) Ki67-mutató, HER2-negatív
Luminalis-B rákok (luminal-B*)	ER-pozitív, PgR-pozitív, HER2-negatív, fokozott ($\geq 14\%$) Ki67-mutató vagy ER-pozitív, HER2-negatív, PgR-negatív, bármely Ki67-mutató vagy ER-pozitív, HER2-pozitív, bármely PgR és Ki67-mutató (nevezik luminalis HER2-emplőráknak is)
HER2-dús emlőrák (nem luminalis) (Erb-B2 overexpression*)	ER-negatív, PgR-negatív, HER2-pozitív, bármely Ki67-mutató
Hármas (triple) negatív (ductalis) (basal-like*)	ER-negatív, PgR-negatív, HER2-negatív, bármely Ki67-mutató

Megjegyzés: A Ki67-mutató értéke eltérhet a különböző laboratóriumokban; az egyezmény szerinti határérték a 14%; ez felel meg leginkább a luminalis-A csoport meghatározásának. Hasonlóan: a $\geq 20\%$ -os PgR-értéket ítélték megfelelőnek. A HER2-dúság lehet génszorosodás és/vagy fokozott kifejeződés következménye.

*Ezek az ún. intrinsic subtype-nak megfelelő angol nevek; az osztálynevek az IHC-vizsgálat szerintiiek. A gyakorlatban ezeket használjuk.

Luminalis-A rákok

Ebben a csoportban előfordulnak tubularis, ductalis (IDC) és G1/2 lobularis rákok, és a legritkébbak a nyirokcsomóáttétek (29). Fiatalkori első szülés, sok szülés véd a luminalis-A rákokkal szemben. A kórjóslat jó, hormonokra érzékeny, kemoterápiára érzéketlen emlőrákok.

Luminalis-B rákok

Leginkább a G2/3 emlőrákok tartoznak közéjük. A BRCA2-hibából eredő rákok zöme is ilyen. A nyirokcsomóáttétek

az ER+, HER2+ csoportban fordulnak elő a leggyakrabban (29). A PgR-negativitás önmagában is rossz kórjósoló jel: a változókoron túli emlőrákosoknál lényegesen rosszabb a túlélési arány a PgR-negatívknál, ezért nagyon is megfontolandó a kiegészítő kemoterápia adása (30). A kórjóslat rossz, hormonokra kevésbé érzékeny, kemoterápiára kevésbé érzéketlen emlőrákok, mint a luminalis-A csoportba tartozók: az ER+, HER2- csoportba tartozóknak ~20%-ban hatásos a kemoterápia. A kemoterápiára érzékeny daganatok felismerésében segíthetnek a génkifejeződést vizsgáló módszerek, például az Oncotype DX (31) (1. lejjebb).

HER2-dús emlőrák

Sokféle rák tartozik közéjük. jellemzően ER- és kifejezetten HER2+ daganatok, amely a HER2-gén (17q22.24-es kromoszómaszakasz) sokszorozódásának és fokozott kifejeződésének a következménye. Erőszakosan növekvő rákok; kórjóslatuk rossz. Általában érzékenyek a kemoterápiára (32), és hathatósan visszaszoríthatók a HER2-ellen kifejlesztett gyógyszerekkel (trastuzumab, lapatinib stb.) (33).

Molekuláris apokrin emlőrák (MACB – molecular apocrine breast cancer) A MACB sajátos formája az ER--daganatoknak. A szöveti szerkezetük emlékeztet a klasszikus apokrin emlőrákéra, de nem teljesen azonos. Molekuláris jellegzetessége az androgénjelfogó és a gamma-glutamil-traszferáz-1 kifejeződése; 20–50%-uk HER2-pozitív. Kórjóslatuk kedvezőtlen (7).

Hármas negatív

Igen vegyes csoport: idetartozik az alapsejtszerű rákok (basal-like cancers, BL) zöme (~80%), de előfordul a hármás negativitás a viszonylag kedvező kórjóslatú velős (medullaris) és az elválasztásos (szekretoros), valamint a nagyon erőszakos átalakulásos (metaplasticus) rákok között is. A daganatok molekuláris arculata is jelentősen különbözik, kivált a BL- és a nem BL-rákok térnek el egymástól (34). Többsége rossz kórjóslatú és gyakori a p53-hiba. A kemoterápiára különböző mértékben érzékenyek (32).

Megjegyzés: A BL- és hármás negatív emlőrákokat sokszor emlegetik azonos fogalomként, noha nem azonosak. Mindkettőben előfordulnak más formájú daganatok is. A BL-emplőrákok zöme (~80%) hármás negatív, 20%-ukban azonban kimutatható valamelyik vagy akár több is a három jelfogó (ER/PgR/HER2) közül (34).

BL-emplőrák

Az emlőrákok ~20%-a BL-rák; sajátosságuk az alapsejti molekulák: CK5 (citokeratin), CK17, integrin-b4 (ITGB4) és laminin-C2 (LAMC2) képzése (basal markers), ezek alapján kórismézzük (23–24). Általában fiatalokban fordulnak elő, erőszakosan növekvő, a legrosszabb kórjóslatú emlőrák. Jellemző, hogy többnyire zsigeri áttétet ad, a csontba ritkán, és hogy az első 5 évben újul ki, azután már csak kivételesen. Szövettanilag általában ductalis NOS, de lehet a lobularis, a velős, az adenoid cysticus és a kevert rák is BL-formájú. Az alapsejtek az őssejtekkel (stem/progenitor) keverednek, a daganat minden bizonnyal ezekből képződik. Gyakori (~80%) a p53-hiba. Gyakran BL-szerűek a BRCA1-gén hibájából keletkező emlőrákok, amelyek valószínűleg az emlőhám őssejtjeiből indulnak ki (35). Endokrin kezelésre érzéketlenek, a kemoterápia azonban hatásos lehet.

Claudinszegény emlőrák

A claudinképződés hiánya mellett jellegzetes, hogy csökkenten fejeződnek ki a sejtburjánzási gének (Ki67 stb.), jöllehet nem annyira, mint a luminalis-A csoportban; ugyanakkor fokozottan

a sejten kívüli állomány (matrix) génjei (integrin, laminin stb.) – ezért nevezik mesenchymal-like subtype-nak is –, valamint az immunválasz gének (a T- és B-sejtekhez kötött gének) (36). Az emlőrákok 5%-át teszik ki, szövettanilag leginkább metaplasziás és velős rákok. A kórjólattuk rossz.

A molekuláris osztályozás az ismeretek bővülésével folyamatosan módosul, egyáltalán nem végleges: jóllehet már számos vizsgálatot végeztek erre alapozva. Természetesen ezeket nem részletezhetem ennek az összeállításnak a keretében, de néhány példát mégis megemlítek.

Nyirokcsomóáttét

A nyirokcsomóáttétek az emlőrákok 60%-ában fordulnak elő. Leginkább a luminalis-B (~38%), ezen belül is a luminalis HER2+-rákok (45%) terjednek a környéki nyirokcsomókba (37). A luminalis-A és -B, valamint a hármás negatív csoportokban az átlagos túlélés rövidebb volt a nyirokcsomó-pozitív betegekénél, mint akiknek nem volt áttétük a nyirokcsomókban; a HER2-dús esetekben nem volt különbség (37–38). *Liao és munkatársai* (37) a nyirokcsomó-pozitív betegeknek a luminalis-A nyirokcsomó-negatív csoporthoz viszonyított halálózását a luminalis-A csoportban ~7,3-szorosnak, a luminalis-B, HER2- csoportban háromszorosnak, a luminalis HER2+ csoportban pedig tízszeresnek állapították meg. A nyirokcsomó-pozitivás a kiújulásmentes túlélést is a luminalis-B csoportban rontotta a legkifejezettebben (37).

Daganatnagyság

A legnagyobb daganatokat a hármás negatív csoportban figyelték meg (37, 39). A daganatnagyság rossz kórjóló jel: a nagyobb daganatoknál kevésbé hatásos a kezelés, következésképpen a betegek sorsa is rosszabb (39).

Sebészi kezelés

Nem bizonyított, hogy a megfelelő műtét további kiterjesztésével csökkenthető az áttétképződés és/vagy a helyi kiújulás a biológiailag erőszakosan növekvő daganatoknál. Mérlegelendő az emlőeltávolítás azoknál, akiknél a kiújulásnak nagyobb a veszélye, vagyis a kedvezőtlen kórjóló jelű molekuláris csoportba tartoznak. Ennek ellenére a 2013-as St. Gallen-i határozat nem javasolja, hogy a molekuláris csoportok szerint változtassunk a sebészi beavatkozásokon (40). A St. Gallen-i egyezmény az emlőmegtartó műtétet ellenjavallja, ha a daganat nem távolítható el ép széllel. Az ép szél legkevesebb 1 mm legyen, némelyek szerint azonban ennél szélesebb kívánatos. Nem célszerű, de nem ellenjavallt az emlő megtartása a következő esetekben: <35 év; BRCA1/2-hiba, sokgócós daganat, kiterjedt mikrokalcifikáció, bimbóközeli rák. Elhagyható a hónalj nyirokcsomó-eltávolítás az emlőmegtartó műtétnél akkor is, ha egy-két őrszemnyirokcsomó pozitív, és teljes sugárkezelést adunk. Ha nem végzünk besugárzást, feltétlenül el kell távolítani a nyirokcsomókat. Helyénvaló a nyirokcsomók kivétele klinikai áttét esetén és ha három vagy több őrszemnyirokcsomóban vannak daganatsejtek.

Sugárkezelés

Ugyancsak nem bizonyítható, hogy a rossz kórjóló jelű daganatoknál a szokványos besugárzáson (40–42,5 Gy 15–16 részben adva) kívül további sugárkezelés is szükséges. A St. Gallen-i határozat határozottan elutasítja, hogy a HER2-pozitivitás, G3, érbetörés vagy a hármás negativitás önmagában a sugárkezelés javallatát képezze (40). Időseknél és rossz általános állapotúknál elhagyható a kiegészítő sugárkezelés. A részleges besugárzásról nem alakult ki egyetértés. A sugárkezelést az emlőeltávolítás után a következő esetekben javasolják: nagy (>5 cm) daganat; pozitív őrszemnyirokcsomó, amelyet nem követett a nyirokcsomók eltávolítása; ≥4 nyirokcsomóáttét; a mély sebészi szél daganatos. A molekuláris csoportosítás nem befolyásolja a besugárzás tervezését. Többségi vélemény: a hónalj besugárzása nem előnyös, ha eltávolították a nyirokcsomókat, és nem kell besugarazni a mamma interna területét sem.

Gyógyszeres kezelés

Bevezető (neoadjuváns) kezelés

A helyileg előrehaladt emlőrákoknak a bevezető kemoterápiára bekövetkező teljes visszafejlődési (pCR – patologic complete response) aránya lényegesen eltért a molekuláris csoportok szerint: az arányszám a HER2-dús és az alapsejtszerű (BL) daganatban szenvedő betegekénél 46%, a luminalis-A csoportban pedig csak 7% volt (41). *Ruano és munkatársainak* (42) vizsgálatában szintén a HER2-dús és a hármás negatív csoportba tartozó betegekénél volt a leghatásosabb a bevezető kemoterápia a nyirokcsomóáttétek vonatkozásában is. A mintavételből végzett molekuláris vizsgálat tehát befolyásolhatja ezt a kezelési tervet, különösen a határesetekben.

A St. Gallen-i értekezlet (40) szerint a bevezető kemoterápia csak a daganatot kisebbíti meg, az áttétekre nem hat. Lényeges, hogy lehetőleg a teljes kezelést a műtét előtt adjuk; a köztes műtét nem javasolt. További kemoterápia a résztvevők véleménye szerint nem szükséges, még akkor sem, ha a daganat nem fejlődött teljesen vissza. A HER2+ rákoknál feltétlenül javasolják a trastuzumab egyidejű adását; más HER2-ellenanyagok nem szükségesek. A változókoron túli, ER+ és PgR+, kis Ki67-mutatójú betegnél a legmegfelelőbb a tamoxifen/aromatázgátlók egyidejű adása a teljes hatás eléréséig.

Kiegészítő kezelés

A sejtmérgező szerek elhagyhatóságát vagy szükségességét számos egyéb vizsgálatban is nézték, de a megfigyelések nem voltak egybeesőek. Mindazonáltal a St. Gallen-i egyezmény szerint a kemoterápia javallatát befolyásolja, hogy a daganat melyik csoportba tartozik, de azt nem, hogy melyik gyógyszert adjuk. A St. Gallen-i javaslatokat a 2. táblázat összegzi (40).

Luminalis-A emlőrások	tamoxifen (aromatázgátlók)* Kemoterápia szóba jön: Oncotype DX (RS >25), pozitív MammaPrint, G3, ≥4 nyirokcsomóáttét esetén. Nem volt többségi vélemény, hogy az életkor (>35 év) és <4 nyirokcsomóáttét képez-e javallatot. A kemoterápia egyedileg mérlegelendő, a fenti javallatok csupán viszonylagosak.
Luminalis-B emlőrások ER+, PgR+, HER2-, Ki67-mutató: >14% ER+, HER2-, PgR- bármely Ki67-mutató:	tamoxifen (aromatázgátlók); A kis kockázatú esetekben (nyirokcsomó-negatív, daganat ≤1 cm) nem szükséges, a nagy kockázatúaknál (enyhe ER+ [<5%], nagy daganat [>5 cm], gyulladásos emlőrák, nyirokcsomóáttétek [≥4]) viszont javasolt a kemoterápia – a köztes esetekben a molekuláris kórmézés segíthet a döntésben.
ER+/-, HER2+/-, bármely PgR- és Ki67-mutató	kemoterápia, HER2-ellenanyag és tamoxifen (aromatázgátlók) (HER2-ellenanyag adása pT1b-től, nagy daganat vagy nyirokcsomóáttétnél javasolt)
HER2-dús emlőrák	kemoterápia, HER2-ellenanyag és tamoxifen/aromatázgátlók
Hármas negatív emlőrások	kemoterápia
*Hormonkezelés elsősorban a változókorú nőknél javasolt, a 40 évnél fiatalabbaknál egyedi döntés szerint mérlegelendő. Az alapgyógyszer a tamoxifen, az aromatázgátlókat csak másodsorban adjuk (például: ellenjavallt a tamoxifen). A kezelés időtartama legalább 5 év, de esetenként 10 év is lehet. A petefészek-működés felfüggesztése nem szükséges. A változókoron túli betegeknél nem alakult ki egységes vélemény: az aromatázgátlókat javasolta a többség, de a tamoxifen önmagában is megfelelő. Ha az aromatázgátlók adása két év után is helyénvaló, célszerű váltani tamoxifenre. Nyirokcsomóáttétek esetén a kezelést célszerű folytatni 5 év után is.	

Sajátos szöveti szerkezetű daganatok**

Hormonérzékeny daganatok (cribriform, tubularis és nyákos)	tamoxifen (aromatázgátlók)
Hormonokra nem érzékeny daganatok (apocrin, velős, adenoid cysticus, metaplasziás)	kemoterápia (kivétel: nyirokcsomó-negatív tömlős adenoid emlőrák)

**Ezeket az eredeti ajánlás tárgyalja az osztályozás szerint javallatok kiegészítéseként.

2. táblázat. A kiegészítő gyógyszeres kezelések javallatai a St. Gallen-i egyezmény alapján (40)

Bár a St. Gallen-i egyezmény nem tett javaslatot a kemoterápiás szereknek a molekuláris alformák szerinti kiválasztására, némi iránymutatót mégis megfogalmaztak:

- Alkalmazható az első és másodlagos szabványkezelések bármelyik formája (CMF, AC, TC).
CMF: cyclophosphamid–methotrexat–fluoro-uracil
AC: antraciklin–cyclophosphamid
TC: taxán–cyclophosphamid
- A luminalis-B HER2- esetekben célszerű adni antraciklineket, és szóba jönnek a taxánok is. Legalább hat kezelés szükséges, az ún. sűrített (dose dense) kezelés azonban nem feltétlenül.
- A HER2+-rákok taxánokkal kezelendők, de megfontolandó az antraciklinek adása is.
- A BL-formájú (hármas negatív ductalis) rákosoknál is a taxánok és az antraciklinek választandók, a platina- és a cyclophosphamid szerek hatása bizonytalan. A sűrített (dose dense) kezelési mód alkalmazásában sem alakult ki egységes vélemény.

- A döntést a kemoterápia adásáról a következők befolyásolják: a fogamzóképesség megtartása, a beteg általános állapota, más betegsége, a kopaszodás. Nem befolyásolja viszont az életkor (az idősekénél az általános állapot, más betegség a lényeges), a molekuláris csoport, és a BRCA1/2-hiba.
- A HER2+-betegek kezelése fajlagos ellenanyaggal elsősorban akkor javasolt, ha a daganat >5 mm. Az ellenanyag adható együtt a taxánokkal, valamint a tamoxifennel, illetőleg az aromatázgátlókkal, de az antraciklinekkel nem. Egyhangúan fogadták el az 1 éves kezelési időtartamot.

Nyomon követés

A luminalis-A rákban szenvedőknél ritkábban újul ki a daganat, és a betegek is tovább élnek, mint a luminalis-B rákban szenvedők (43). A luminalis-B csoportban a leggyakoribbak a csontáttétek, a zsigeri áttétekben pedig nincs különbség a luminalis-B, a HER2-dús és a hármas negatív csoportok szerint (44). Ezek az adatok a nyomon követésben iránymutatók: a csontvizsgálatok a luminalis-B csoportban különösen fontosak. A St. Gallen-i értekezés csak azt fogalmazta meg, hogy feltétlen indokolt az ellenőrző vizsgálat a rövid kezeléseket (műtét, kemoterápia, sugárkezelés) után, és hogy ez személyesen történjék (40).

Késői kiújulások

A klinikai-szövettani kórjóslati jelzők a korai (<5 év) kiújulások lehetőségéről tájékoztatnak, vizsgálatukkal elég nagy valószínűséggel azonosíthatók a veszélyeztetettek, akiknél szükséges valamilyen kiegészítő kezelés. A kiújulások többsége az első években fordul elő, de jelentkezhetsz a daganat akár 20 év után is. Megfigyelték, hogy a HER2-dús és a hármas negatív emlőrákban szenvedők áttétei jóformán mindig az első években, 5 éven belül keletkeznek (45). A késői áttétek az ER+/PgR+ és a HER2- esetekben alakulnak ki. A génjegyek elemzése arra utal, hogy a korai áttétek a ráksejtek fokozott burjánzóképeségével függnek össze, tehát a daganat tulajdonságából erednek – ezért jelezhető előre. A késői áttétek viszont inkább az immunrendszeri változásokkal kapcsolatosak: az immungátolt „alvó” ráksejtek az immungátlás mérséklődésével ismét osztódni kezdenek (45–46). Nem tisztázott, hogy az immunrendszer daganatellenes gátló hatása miért változik meg.

A késői kiújulások általában végzetesek, tehát nagyon is fontos a veszélyben lévők felismerése és kezelése, például a hormonok huzamosabb adásával vagy más kezelési formákkal. A klinikai-szöveti mutatók közül egyedül a nyirokcsomók érintettsége utal a késői áttétek veszélyére (45). A génjegyek vizsgálatával felismertek olyan géncsoportot (immunműködési és sejt-környezeti [matrix-] gének), amelyek kifejeződése utal a kései áttétek keletkezésére (46). Az előbbieket többnyire a T- és az NK-sejtek tevékenységével függnek össze, a daganatkörnyezeti (matrix-) gének pedig például az osteoblastokkal (46). Az osteoblastoknak jelentős szerepe van a csontáttétek kialakulásában (47).

A géntérképezéssel *Mittempergher és munkatársai* (46) megfigyelték, hogy CH25H-gén (a koleszterin-25-hidroxiláz képző) önmagában, más változóktól függetlenül jelzi az áttétképződést, a korait és a későit is. Ha a gén erősen kifejeződik, az áttétmentes túlélés szignifikánsan hosszabb (kis kockázati csoport), ha csökkent a kifejeződése, jelentős az áttétképződés, a kiújulás veszélye (nagy kockázati csoport).

Képalkotó vizsgálatok

Boisserie-Lacroixa és munkatársai (48) elemezték az emlőrákok megjelenési formáját a képalkotó vizsgálatokban a molekuláris csoportok figyelembevételével. Jellemző különbségeket találtak, és úgy vélik, hogy a képalkotó vizsgálatok nemcsak a kórisme, de a kórjóslat vonatkozásában is jelentősek, sőt segíthetnek a kezelési terv felállításában is, valamint a radiológusok sem nélkülözhetik az emlőrákok géntérképezési formáinak ismeretét.

Összegezve: Az emlőrákok molekuláris osztályozását a sokgéneselemzések teremtették meg, ugyanakkor ez

a korszerű osztályozás visszatükrözhető négy olyan fehérje (*ER, PgR, HER2, Ki67*) vizsgálatával, amelyeket a daganat szövettani feldolgozásakor évtizedek óta meghatároznak IHC-módszerekkel, és feltüntetnek a kórjóslevetben. A csoportosítás hasznos, mert keretet ad a négyféle fehérje különböző társulási lehetőségének. Az alcsoportok pontos meghatározása a microarray vizsgálatokkal lehetséges, az IHC csak helyettesíti ezeket; elsősorban azért alkalmazzuk, mert egyszerű, nem szükséges különleges felszerelés, és sokkal olcsóbb. A gyakorlatban az IHC-vel végzett meghatározások megfelelőek, de bizonyos százalékban tévesek, jöllehet ez nem befolyásolja klinikai alkalmazhatóságukat. A hibalehetőségnek azonban tudatában kell lenni.

A SOKGÉNES KÉSZLETEK (MULTIGENE BIOMARKER ASSAYS) SZERINTI OSZTÁLYOZÁSOK

A genetikai térképezés, azaz a génkifejeződések sokaságának kutatása mellett összeállítottak olyan sokgénese vizsgálatkészleteket, amelyek célzottan határoznak meg egy-egy mutatót géncsoportok vizsgálatával, és amelyek alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban is. A géncsoportok szerinti csoportosítást genomikai osztályozásnak is nevezik; mondhatjuk esetleg génjegy szerinti osztályozásnak: ez körülhatároltabban fejezi ki a fogalmat. A fontosabb sokgénese készletek a következők:

MammaPrint (70-Gene assay, Agendia, Hollandia)

Fagyasztott szövetminták vizsgálatának microarray módszere: 70 gén (55 ismert és 15 nem ismert működésű) kifejeződését elemzi a kórjóslevet megítélésére a 61 évesnél fiatalabb, ER+/ER- és nyirokcsomó pozitív/negatív emlőrákos betegeknél. A vizsgálat az áttétek keletkezésének veszélye szerint sorolható be a betegek kis és nagy kockázati csoportba. Megbízható eljárás, és pontosabb a hagyományos szöveti vizsgálati módszereknél (49). Egységes a vélemény, hogy a MammaPrint és a hagyományos tényezők szerinti kórjóslevet becslés gyakran eltér, és hogy segítségével megbízhatóbban dönthetünk a kiegészítő kezelések felől (50). Az újabb változat már alkalmas a paraffinmetszetek vizsgálatára is. A módszer alkalmazását az FDA (Food and Drug Administration, USA) jóváhagyta.

Oncotype DX (21-Gene assay Breast Cancer Assay by Genomic Health, USA) QRT-PCR módszer, amely 21 gén (sejtosztódási, ER, HER2, áttétképzési és 5 ellenőrzési gén) kifejeződését elemzi a kiújulással összefüggésben. A távoli áttétek valószínűségét az életkortól és a daganatnagyságtól függetlenül jelzi, és az általános túlélési időnek is megbízható előrejelzője. A kiújulások valószínűsítésében pontosabb, mint az Adjuvant! Online (<http://www.adjuvantonline.com>). A számszerűsített eredmény az ún. kiújulási számérték (recurrence score, RS); ennek alapján választ szét három csoportot: a kevésbé (RS <18), a közepesen (RS 18–30) és nagyon (RS >30) veszélyeztetettek csoportját. A nyirokcsomó negatív/pozitív (1–3 áttét), ER+, tamoxifennel kezelt betegeknél alkalmazzák. A kevésbé veszélyeztetetteknek nem érdemes adni kemoterápiát; a betegség kiújulásának veszélye 10 éven belül elhanyagolható (51). A St. Gallen-i egyezmény ezt a vizsgálatot tartja alkalmasnak a kemoterápia várható hatékonyságának a megítélésére (28).

EndoPredict (11-Gene assay, Sividon Diagnostics GmbH, Németország)

Ezt a 11 gént (BIRC5, UBE2C, DHCR7, RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP, STC2, CALM2, OAZ1, RPL37A) elemző módszert az ER+, HER2-, tamoxifennel kezelt emlőrákos betegek távoli áttéteinek jelzésére állították össze; segítségével kiválaszthatók azok a betegek, akiknek elegendő csak endokrin kezelést adni. Szintén qRT-PCR eljárás, az mRNS-t méri, helyi laboratóriumokban is elvégezhető. Az EndoPredict értéke (EP-érték, EndoPredict score) 0–15 között változik; <5 érték esetén a kiújulás veszélye csekély. Az EP-értéket együtt elemzik a nyirokcsomók állapotával és a daganat nagyságával. Többek között véletlenbeválasztásos,

többközpontú tanulmány is igazolta, hogy a hagyományos szöveti mutatóknál megbízhatóbban utal a késői (>10 év) áttétek veszélyére (52).

Pam50 (Prosigna™ Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay; Nanostring Technologies, USA)

Viszonylag új módszer (Európában 2012 óta engedélyezett), 50 daganatgén és 5 ellenőrző gén működését tanulmányozza microarray alapú qRT-PCR eljárással; ún. kiújulási értéket (risk of recurrence score, ROR) számol. Az emlőrákok molekuláris csoportosítására alkalmazzák: a ROR alapján beoszthatók a daganatok a négy csoport valamelyikébe. Továbbá mutatója a daganatmentes túlélésnek, és jelzi a 10 éven belüli kiújulási kockázatot az időskori, korai rákos, tamoxifennel kezelt betegeknek. Elsősorban visszatérítő vizsgálatokban tanulmányozták a használhatóságát, és megbízhatóbbnak találták, mint az IHC-t és a klinikai mutatókat. A módszer rendkívül érzékeny, végezhető paraffinmintákból helyi laboratóriumokban (51).

MapQuant Dx (Genomic Grade, Ipsogen, France)

97 génes microarray módszer a szöveti fokozat (grade) meghatározására; Genomic Grade Indexnek (GGI) nevezik. Fagyasztott minták vizsgálhatók. A módszer a gyakorlatban is jól alkalmazható, a szöveti fokozatot megbízhatóan kifejező eljárás: sokkal pontosabban azonosítja a G1-, G2- és G3-csoportokat, mint a hagyományos szövettani vizsgálat, és biztonságoság is mérhető. Hasznosan kiegészít más kórijósló jeleket, például a nyirokcsomók érintettségét (53). A GGI-értékek alapján a betegek kis és nagy veszélyeztetettségű csoportba tehető, az utóbbiba tartozó betegnél a kiújulás veszélye jóval nagyobb, akkor is, ha tamoxifent kap. A szövettani G2-daganatok kórijóslati értéke bizonytalan; a GGI meghatározásával csaknem mindig eldönthető, hogy a kis vagy a nagy kockázatúak közé sorolhatók-e. A paraffinba ágyazott metszetek vizsgálatára alkalmas változatát most fejlesztik ki.

uPA/PAI1 (Urokinase Plasminogen Activator/Plasminogen Activator Inhibitor-1 Assay)

Az uPA (urokináz-plazminogénaktivátor) fehérjebontó enzim (szerinproteáz), hatására plazminogén képződik, amely a sejten kívüli matrixot bontja, lazítja a sejtek közötti kapcsolatot, fokozza a sejtburjánzást és a sejtek vándorlását. Fontos szerepe van a ráksejtek szövetbe törésében és az áttétképződésben. ELISA vagy a kereskedelmi készlet (Femelle; Sekisui Diagnostics, previously American Diagnostic Inc., USA) alkalmazásával határozható meg fagyasztott mintákból. Az uPA és a gátlója (uPAI1, uPA inhibitor-1) többféle rákban erősen kifejeződik, az emlőrákban gyakran. Ha mind a kettő értéke kicsi (uPA ≤6,3 ng/mg fehérje; PAI1 ≤6,14 ng/mg fehérje) a kórijóslat sokkal kedvezőbb, mint azoknál, akiknél valamelyik értéke ennél nagyobb. Kórijelző értéke meghaladja a daganatnagyság, az életkor, sőt a jelfogóállapot előrejelző mértékét is. Főleg a nyirokcsomó-negatív, korai emlőrákoknál hasznos mutató a kemoterápia szükségességének eldöntésére: a kemoterápia az emelkedett értékeknel javasolt (54). Gyakorlati jelentősége további vizsgálatokkal körvonalazható.

Breast Cancer Index (BCI, magyarul emlőrákműtató) (bioTheragnostics, San Diego, CA)

A BCI-t qRT-PCR módszerrel határozzák meg; a vizsgálat bármilyen szövettintából elvégezhető. Értékét az ún. molekuláris fokozati mutatóból (molecular grade index) és két gén (HOXB13 [homeobox gén] és IL17BR [interleukin-17B-jelfogó]) kifejeződési arányából számolják ki, vagyis kétféle mutató együttes értéke. A két gén kifejeződési aránya a kiújulás veszélyét jelzi az ER+, nyirokcsomó-negatív betegeknek. A HOXB13 kapcsolódik az ER-hez, szerepe van a szövetfajlagosság megőrzésében. Fokozott kifejeződése a tamoxifennel szembeni érzéketlenségre utal – megköti az ösztrogének jelfogóit. Az IL17BR ritkán fejeződik ki az emlőrákban. A molekuláris fokozat öt, sejtosztódást szabályozó gén (BUB1B, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2) kifejeződési értékéből áll össze; a szöveti fokozat kifejezésére használható. A BCI a daganat hormon- és osztódási állapotáról tájékoztat pontosabban, mint a mutatók külön-külön; jelzi az ER+, nyirokcsomó-negatív daganatok kiújulásának a valószínűségét. (7)

Rotterdam 76 gene signature (The Rotterdam signature, 76-gene assay)

Veridex (Raritan, USA) néven van kereskedelmi forgalomban. Friss/fagyasztott szövetből nyert mRNS-sel végezhető. Főleg olyan sejtburjánzási géneket elemez, amelyek nincsenek másokban, például a MammaPrintben vagy az Oncotype DX-ben. 60 gén az ER+, 16 az ER--daganatok jelzője, ebből adódóan a vizsgálat az ER-től független kórijósló

a nyirokcsomó-negatív, kezdeti (<2 cm) emlőrákoknál az áttétképződés veszélyének felderítésére a változókor előtti és túli betegeknek egyaránt (55).

A sokgénés készletek sora, sőt a már meglévők formája is változik a tapasztalatok szerzésével. Vannak „bevált” készletek; ezeket előretétek vizsgálatokban is tanulmányozzák, mások még keresik a helyüket. Az adatok sokaságában nehéz eligazodni, útmutatót sem állítottak össze. Néhány gyakorlati megfontolás mégis kibontakozott:

- Az Oncotype DX bizonyítottan (LOE1* bizonyosság) pontosan jelzi az áttétek kialakulásának valószínűségét, az általános túlélést és a kemoterápia hatásosságát és – LOE2 bizonyossággal – a helyi kiújulásokat (56). Alkalmazásával ~33%-kal kevesebb ER+, nyirokcsomó negatív/pozitív, korai emlőrákos beteg kapott kemoterápiát (57).

* *DynaMed a bizonyosság három szintjét fogalmazta meg a gyakorló orvosok számára, akik ezek alapján dönthetnek valami felől:* 1-es szint (LOE1 [level of evidence]): valószínűleg bizonyos; 2-es szint (LOE2): közepesen bizonyos és 3-as szint (LOE3): nincs közvetlen bizonyíték. Részletek: <https://dynamed.ebscohost.com>.

A sokgénés készletek alkalmazása új távlatokat nyit: részletesebb bepillantást enged a daganatok biológiájába, következőképpen alkalmazásukkal a kezelés még inkább egyedileg, a beteg emlőrákja szerint tervezhető. A másik előnye az, hogy az osztályozás alapfőhárjait (ER, PgR, HER2, Ki67) pontosan határozza meg. Hátránya, hogy munka- és eszközigenyes, továbbá drága. Az ár, a költségek azonban itt is viszonylagosak, hiszen, ha valamely betegnek – például luminalis-B emlőrákja miatt – kiegészítő kemoterápiát adnánk, de a sokgénés vizsgálat felfedi, hogy a daganat hosszútávú kórijóslata kedvező, elállunk a sejtmérgező szerek alkalmazásától. A felesleges kezelés elhagyásával nemcsak szenvedést és mellékhatásokat kerülünk el, de jelentős költségeket is megtakarítunk. Nehézséget okoz továbbá, hogy néhány módszer csak a frissen kivett vagy fagyasztott, esetleg RNS-t tartósító oldatban tárolt szövettintában végezhető, és az is, hogy többségüket központokban nem pedig helyben értékelik; ez hosszú időt vehet igénybe.

EGYÉB MOLEKULÁRIS OSZTÁLYOZÁSOK

- *Sonntag és munkatársai* (58) reverse phase protein array-vel a caveolin-1 (jelátviteli sejtthártyafehérje), az NDKA- (deoxinukleozid-difoszfát-kináz), az RPS6- (riboszóma-fehérje-S6) és a Ki67-gének kifejeződését elemezték luminalis emlőrákokban. A caveolin-1 fehérje a G1-daganatokban keletkezik bőséggel, a G3-ban viszont alig. A másik három fehérje éppen fordítva viselkedik: a G3-rákokban képződnek kifejezetten. Ha a rákkal társult fibroblastokban nem képződik a caveolin-1, kedvező környezet teremődik a rák terjedéséhez; a kórijóslat rossz. Ugyancsak rossz kilátásokat közvetít a sejtosztódás, sejt növekedés három jelzőjének fokozott kifejeződése. A négyféle fehérje keletkezésének számszerűsítésével megbízhatóan elválaszthatók a kiújulásra hajlamos és a nem hajlamos

luminalis emlőrákok; a kezelés formájáról ennek ismeretében dönthetünk.

- Ésszerű megközelítés az ún. „de-subtyping”, vagyis az emlőrákok molekuláris csoportjainak bontása kis, közepes és nagy kockázatú alcsoportokra (59). A nagy kockázatú betegek mindenképpen részesülnek kiegészítő kezelésben, a kezelés után pedig gyakran kell ellenőrizni őket. A kis kockázatúaknál szükségtelenek a részletes genetikai vizsgálatok, és a kiegészítő kezelés is felesleges. A közepes kockázatúaknál segíthetnek a sokgénés vizsgálatok a további kezelés kiválasztásában, a tényleges veszély felmérésében. Ezzel az osztályozással lényegesen csökkenthetők az alul- és a túlkezelések, és megtakaríthatók költségek is.
- Az emlőrákokat csoportosították a miRNS kifejeződése szerint is (60). Megállapították, hogy a miRNS az emlőrákoknál is megkülönböztet alcsoportokat, amelyeknek a kórjóslat és a kezelés szempontjából is van jelentősége. A miRNS vizsgálatával képet alkothatunk a daganat állapotáról, nevezetesen a növekedéséről, differenciálódásáról és a pusztulásáról is, vagyis a daganat biológiájának más jellemzőiről, mint a génkifejeződéssel. Következésképpen a miRNS-ek alapján másféleképpen is csoportosíthatunk. Ez a csoportosítás még a kutatás szintjén tart.

■ MEGBESZÉLÉS

Az emlőrák igen sokféle betegséget jelent, amelyek történetesen egyetlen szervből, sőt szövetszerkezetből keletkeznek. A sokféleséget mutatja többek között, hogy az ER+ és az ER--daganatokban egészen mások az átírómolekulák, vagyis ezek lényegileg más betegségek, de az ER+-daganatok is többfélék. Hasonlóan: azonos szövetszerkezeti daganatok biológiája lényegesen eltérhet. Az emlőrákok sokfélesége kiterjed a daganatok viselkedésére, kórjósló tényezőire, szövetszerkezetére, genetikai állapotára és ennek következtében a kezelések hatékonyságára is. A genomikai vizsgálatok azt is bizonyították, hogy jószerezivel minden emlőrák molekuláris összetétele egyedi, ugyanakkor azt is felfedték, hogy bizonyos géncsoportok (clusters of genes) több daganatban is kifejeződnek.

Az emlőrákok szerzteágazó genetikája ellenére a kezelése szokványos: hagyományosan a klinikai-szövettani mutatókra (életkor, daganatfőleség, szövetszerkezet, TNM-állapot) és négy molekula (ER, PgR, HER2, Ki67) meghatározására épül. A legfontosabb meghatározó és egyben kórjósló a TNM. Ennek alapján döntünk a helyi kezeléstről (daganat- és nyirokcsomó-eltávolítás), a bevezető gyógyszeres kezeléstről, de a kilitások megítélésében és a kiegészítő kezelések szempontjából is fontos. A molekuláris jelzők kiegészítik a TNM-ből nyert adatokat: elsősorban a gyógyszeres kezelés kiválasztásában van jelentőségük, de lényegesen az áttétképződés, a kiújulás veszélyének felmérésében is. A TNM a rák kiterjedtségét, a molekuláris jelzők a biológiáját tükrözik.

A négy molekula (ER, PgR, HER2 és Ki67) szokásosan IHC-vel vizsgáljuk, amelyet, ha az eredmény bizonytalan, FISH-sel egészítünk ki. Pontos meghatározásuk például a microarray vizsgálatokkal lehetséges, ám ezek költségesek, és sajátos műszerezettséget igényelnek; ezért ezeket többnyire még csak a kutatás területén alkalmazzák. Alkalmazható a HER2-festődési bizonytalanság tisztázására és a HER2-negativitás megerősítésére, ha rendelkezésre áll (61).

A négy molekula kifejeződésének erőssége és keveredése szerint kidolgozták az emlőrákok molekuláris csoportosítását tükröző felosztást. Ez a St. Gallen-i osztályozás, amely négy csoportot különböztet meg: a luminalis-A, a luminalis-B, a HER2-dús és a hármas negatív daganatokat. A vizsgálatok sokaságát végezték már el a molekuláris csoportok szerint, és igyekeztek a kórismézési és a kezelési megfontolásokat ezeknek megfelelően megszerezni. A csoportosítás legnagyobb előnye, hogy keretet ad a gyakorlatnak és a kutatásnak is, de mivel az egyes csoportok messze nem egységesek, az egyedi kezelésre csak feltételeken alkalmazhatók.

A következő lépés további géncsoportok (gene clusters) kifejeződésének a vizsgálata volt. A géneket feladatuk szerint sorolták egybe, például: az immunválaszban, a sejtburjánzásban, a sejtvégtetben stb. részt vevő molekulák. Erre a célra előállítottak vizsgáló készleteket (MammaPrint, Oncotype DM stb.), amelyek elvben bevonhatók a betegek ellátásába, az egyedibb kezelés kiválasztásába. Természetesen a négy alapmolekulát (ER, PgR, HER2, Ki67) ezek is magukba foglalják. Az ismeretek gyarapodásával egyre-másra javasolják bizonyos, eltérő működésű gének kifejeződésének együttes vizsgálatát, és csoportosítják az emlőrákokat ezek szerint. Nem kétséges, hogy a jövő errefelé halad, de még hosszú az út, sokkal több gén van a daganatokban, mint ahányat vizsgálhatunk egy-egy emlőrák biológiai feltérképezésére. A betegellátásba a sokgénés genetika mégis betette a lábát: az Oncotype DX és a MammaPrint készleteket már a gyakorlatban is alkalmazzák.

Az utóbbi öt év kutatása tovább tágitotta a látóhatárt, ám ezek eredményei még nem jutottak el a betegágyhoz. Kidolgoztak olyan nagy teljesítményű microarray módszereket, amelyek lehetővé teszik az egész génállomány és a gének működésének vizsgálatát (genomwide analysis cancer landscape). Vizsgálhatók külön-külön és egymással összefüggésben is az egyetlen nukleotideltérések (single nucleotide variations), a sokarcúság (polymorphysmus), a kromoszómák számszerű, áthelyeződési (transzlokáció) és alaki eltérései, az átírási folyamatok (transcriptome profiles), a génszorzódások (copy number aberrations) és az epigenetikai változások is. Új kifejezések sokasága születik: genomic signatures, integrative clustering, intratumoral heterogeneity, whole-exome/genom sequencing, mutational signatures stb. ezeknek a kifejezéseknek még nincsenek magyar megfelelőik, a hazai irodalomban nem is nagyon olvashatunk róluk. Felfedeztek egy különleges

généltérési formát is, amelyet kataegisnek neveznek. Lényege: nukleotidhibák sokasága egyetlen kromoszómahelyen (lokuszon). Ezek zöme citozin–timin átalakulás a TpC-dinukleotidok szakaszán; a citozin-diaminázok családjának AID/APOBEC-tagjait érintik (63).

A kutatás soha nem látott sebességgel halad, mégis hosszú évek kellene, amíg az eredmények átfordíthatók a gyakorlatra, jól-lehet egy-egy megfigyelés azonnal felhasználható. Például: *Elis és munkatársai* (64) feltárták, hogy az ER+-daganatokban az aromatózokkal szembeni érzéketlenség összefügg bizonyos gének (*RUNX1, CFBF, MYH9, MLL3, TP53, SF3B1, MAP3K1, MAP2K4*) hibáival. Ebből következik, hogy ezeknek a géneknek a hibái esetén nem érdemes adni aromatózgtátlókat, annak ellenére, hogy a daganat ER+.

A rákbiológia óriási előrehaladása ellenére a kezelés alapja – mint említettem – változatlanul a beteg személye és a daganat nagysága, kiterjedtsége, valamint hogy keletkeztek-e áttétek. Ezekkel úgymond a kezelést makroszkóposan tervezük meg, a mikroszkóppal és a molekuláris vizsgálatokkal egyediesítjük, szabjuk a betegre. A génkifejeződés, vagyis a daganatbiológia tehát része a gyógyítás tervezésének, még a sebészeknek is; ezek ismerete nélkül nem szabad kezelni az emlőrákot.

Az emlőrákok molekuláris osztályozása, a génkifejeződések klinikai jelentőségének ismerete azonban nemcsak a kezelőorvosoknak elengedhetetlen, de a nőgyógyászok sem nélkülözhetik, hiszen az emlő is női nemi szerv, és a nőgyógyászat szakterületéhez tartozik. Az emlőrákos betegek óhatatlanul kérnek tanácsot a nőgyógyásztól, például a kiegészítő, sokéves hormonkezeléssel kapcsolatban, és az sem kerülhető el, hogy a nőgyógyászok részt vegyenek a betegek ellenőrzésében, amely szintén nem lehet egyforma mindenkinél. A daganat génjegye segít az ellenőrző vizsgálatok kiválasztásában: dönteni abban, hogy kinél szükséges és kinél felesleges valamely egyéb vizsgálat a szokványos évenkénti mammográfia és emlővizsgálat mellett.

A daganatgyógyászat, mint az orvostudomány sok más területe, a gyógyítás általános elvei mellett sajátosakat is megfogalmaz, és ezek bizony igencsak különböznek is aszerint, hogy a daganat melyik szervből indul ki. Az elsődleges és másodlagos női nemi szervi daganatok különleges csoportot képeznek: mindegyik elválaszthatatlanul a szaporodáshoz kötött, és ez a biológiájukban is megnyilvánul. A génkifejeződésük sokban eltér más szervi, szervrendszeri daganatokétól, ugyanakkor egymáshoz hasonló; ezért külön szakterület a nőorvosi daganatgyógyászat. Az emlőrák molekuláris világa sokban egyezik a petefészekrákéval: gondoljuk csak a BRCA-gén ugyanazon hibájából eredő örökletes emlő- és petefészekrákra. Ez a másik sarkalatos szempont, amiért fontosnak tartottam, hogy az emlőrákok osztályozását összefoglalóan ismertessem.

Lehet, hogy a gyakorló orvosnak még ijesztő a molekulák sokasága és helyfoglalása a gyógyításban, de – miként annak idején a mikroszkóppal a szövettani ismeretek bevezetése volt – ennek a megszokása is csak idő kérdése; a következő nemzedéknek már természetes lesz. Elkerülhetetlenül átírjuk az orvostudományt a molekulák szerint. Mindez azonban semmit nem változtat azon, hogy nem a molekulákat, hanem a beteget, és csakis a beteget gyógyítjuk.

FOGALMAK, SZAKNEVEK MAGYARÁZATA

Caveolin-1. A caveolinok állandó sejthártyafehérjék, számos jelátviteli folyamat részvevői. A caveolin-1 a legjelentősebb.

CDH1. Cadherin-1 (E-cadherin [E = epithelial]) a cadherineknak a legjellegzetesebb tagja: sejt–sejt kapcsolódást létrehozó, sejtfelszíni szénhidrátfehérje; működése kalciumfüggő. Működészavara következtében lazul a sejtek közötti kapcsolat, és ez elősegíti a rákok terjedését, így az alaphártya áttörését is. CHEK2. Checkpoint kinase 2. A CHEK2-gén a 22-es kromoszóma hosszú karján van, és a CHK2-nek (checkpoint homolog) nevezett fehérjét kódolja. A CHK2-fehérje sejtosztódást szabályozó enzim (szerin/teonin fehérjekináz): megállítja a sejtosztódást a CDC25C-foszfatáz gátlásával a G1-szakaszban; ekként daganatgátló hatású. A DNS-ben keletkező hiba hatására jön működésbe, tehát részt vesz a DNS-hiba helyreállításában, továbbá erősíti a p53-at. Foszforilálja a BRCA1-et, ennek következtében a BRCA1 helyreállítja a sejtet a DNS meghibásodását követően. A CHEK2 zavara meggátolja a DNS kijávitását és a sejtvégzetet, 2–3 szorosára fokozza az emlőrák kialakulásának veszélyét, de hajlamosít más rosszindulatú daganatok kialakulására is, leginkább, mert gyakran társul a p53 működészavarával.

Epigenetikai szabályozási eltérések. A DNS működését befolyásoló, DNS-en kívüli folyamatok zavarait nevezzük epigenetikai szabályozási eltéréseknek. (Az epi- mint előtag azt jelenti, hogy valami mellett, fölött, rajta, körülötte.) Az epigenetikai eltérések alapvetően különböznek a genetikai hibáktól: sokkal gyakoribbak, visszafordíthatók, és nem génfajlagosak, azaz ugyanaz a hiba több génnél is előfordul, akár egyidejűleg is. Az epigenetikai szabályozás egyik meghatározó formája a DNS metilációja: egy metilcsoport kapcsolása a DNS valamelyik bázisához. A metiláció következtében megváltozik a gén működése. A fokozott metiláció (hipermetiláció) megváltoztatja a gének működését; ennek jelentősége van a rákosodás folyamatában.

HER2. A HER2-gén a 17-es kromoszóma hosszú karján (17q12) van, és a p185 sejtfelszíni fehérjét képezi, amely tirozin-fehérje-kináz, szerkezetében olyan, mint EGFR (epidermal growth factor receptor, más néven HER, ERBB), és átnyúlik a sejthártyán. A HER2-fehérje az egyik tagja az EGFR-családnak (epidermal growth factor receptor 2); megköt növekedési tényezőket és jelvivőket, kivéve az orphan receptor ERBB2-t. Foszforilálással gerjesztődik. Ez epimolekuláris és a legtöbb emlőráksejtben párban (allél) van. Jelvitelen keresztül hatással van a sejtek mozgására, osztódására, áttörő (inváziós) képességére, és befolyásolja a sejtvégzetet is. A HER2 csoportosul a sejtfelszínen, és elősegíti a rákképződést. A HER2-nek sokféle neve van: tirozin-protein-kináz erbB2, CD340, protoonkogén Neu, HER2neu, ERBB2; ezek a felfedezésekor fogalmazódtak meg. A sokféle név zavaró; helyes, ha csak a HER2 szaknevet használjuk (*HER2-gén, HER2-fehérje*).

Immunhisztokémiai vizsgálat (IHC). A leggyakoribb vizsgálómódszer: a sejtek antigénjeit vizsgálja fajlagos ellenanyagokkal. Végezhető sejtketeken, szövetszövetekben. Az antigén–ellenanyag kapcsolódását valamelyik másodlagos antigén segítségével, festéssel vagy más módon (FISH, CISH) teszik láthatóvá és alkalmassá fénymikroszkópos vizsgálatra. A vizsgált antigén lehet a sejt felszínén vagy bármely részén. Az IHC nem számszerűsített vizsgálat, eredménye: pozitív, negatív – legfeljebb ezek viszonyított mennyiségét jelöljük keresztekkel (++ pozitív).

FISH, CISH (fluoreszcens, illetőleg colorimetriás in situ hibridizáció) lényege: a sejt-DNS-t felszakítják (denaturálják) és ismert, a keresett DNS-szakasznak megfelelő egyszálú DNS/RNS szakasszal (próba) társítják (hibridizálják). A társulást fluoreszcens vagy más festéssel lehet láthatóvá tenni.

Az ER, PgR, HER2 és más fehérjék kimutatásának a gyakorlatban is bevált módszere, annak ellenére, hogy például az ER-PgR értékek laboratóriumok közti különbsége 30% is lehet. Igen fontos az előírások pontos betartása (például: HER2/neu testing guidelines). Ha az értékelés bizonytalan, FISH/CISH vizsgálattal kiegészítjük.

Újabbban vezették be az ún. IHC4-készletet (IHC4 Assay) az ER, a PgR, a HER2 és a Ki67 vizsgálatára. A módszerrel kiszámítható számréték a távoli áttétek kockázatát jelzi, amelynek alapján a daganat besorolható az öt molekuláris csoport egyikébe. Az eljárás kifejlesztés alatt áll, alkalmazhatóságát kutatócsoportok vizsgálják (64).

Ki67-mutató (Ki67-index). A Ki67-fehérje sejtmagi, nemhisztin fehérje; a sejtmagvacskában van. Részt vesz a sejtosztódás szabályozásában; annak mindegyik szakaszában IHC-vel láthatóvá tehető, minden bizonnyal azért, mert a kromoszómák felszínére kerül. A sejt szakaszközi (interphase, G0-szakasz) állapotában nem festődik: a magvacskákban van „elrejtve”, valószínűleg nem jut el hozzá a fajlagos ellenanyag. Ez teszi lehetővé, hogy a Ki67-fehérjék meghatározásával következtessünk az osztódó sejtek arányára.

A Ki67-mutató arányszáma a festődő sejtek százalékos aránya. Ha kevés az osztódó sejt, a Ki67-mutató kicsi, és fordítva: a gyorsan növekvő daganatokban nagy, az utóbbiak kórjósata a rosszabb. A fokozottan osztódó sejtek általában érzékenyek a kemoterápiára; a Ki67-mutató tehát a kezelés szempontjából is tájékoztató.

A Ki67-mutató határértékét a nemzetközi szabványok nem állapították meg, ezt általában a laboratóriumok maguk határozzák meg. Jelentősen befolyásolja a szöveti szerkezet, például az emlő lebenyrákjában a 16%-os Ki67-mutató fokozott sejtburjánzást jelöl, a ductálisban azonban csak átlagosat.

Mikro-RNS (miRNS). Sejtműködést szabályozó, 19–26 nukleotidból álló, nem kódoló RNS-darabka, amelyik rápad a fajlagos RNS-re, és befolyásolja annak működését, vagy lebontja, ún. átíródás utáni (post-transcriptional) génszabályozó (65). Részt vesz a sejtféjlődés, a sejtelkülönülés, a sejtvezégetés bizonyos betegségek folyamatában, így egyes rákféleségeikében is. Hasonlóan a gényegyzet, a sejtek miRNS-arcuata is jellemző némely daganatra. Olyannyira, hogy csoportosíthatók is daganatok az miRNS-jegy alapján.

NDKA (deoxi-nukleozid-difoszfát-kináz-A). A deoxi-nukleozid-trifoszfáttól foszfátot hasító enzim, miközben energia szabadul fel a DNS képződéséhez. Részt vesz a sejtburjánzásban, a jelátvitelben, a kromoszómák rögzítésében és a sejtek elkülönülésében is.

Prognostic, predictive, molecular marker. A prognosztikai marker magyarul *kórjósóló, kórjósolati jel*: olyan sajátos beteg- (életkor, változókori állapot) vagy daganati jellegzetesség, amely tájékoztat a – nem kezelt – betegség természetes lefolyásáról. A prediktív marker magyarul *előrejelző jel*: olyan sajátos beteg- vagy daganati jellegzetesség, amely tájékoztat valamely kezelés várható hatékonyságáról; az angol irodalomban a daganatválasz kifejezést használják (előrejelzi a daganatválaszt). Bizonyos daganatjellegzetességek, például nagyság, kiterjedtség, áttét stb., ún. időfüggő jelek (time-dependent) – adott időpontban érvényesek. A szöveti szerkezet, a sejtburjánzási képesség (proliferációs státusz) már általános jellegzetességek: bepillantást engednek a daganatok biológiájába, azaz a daganatok növekedési, terjedési tulajdonságaiba. A daganatjellegzetességek többsége kórjósóló és előrejelző jel is. A *molekuláris jelzők* daganatbiológiai jellegzetességek, leginkább fehérjék (*ER, HER2, Ki67*) – szövetekben, sejtekben, a savóban stb. mutathatók ki. Ezek a betegség lefolyásáról, és a kezelés várható hatékonyságáról is árulkodnak. Nevezik őket biomarkereknek, biológiai mutatóknak is.

Proteom, proteomika, proteomikus. A proteom a teljes fehérjékészlet, pl. egy működő sejté. A proteomika (proteomics) a teljes fehérjékészlettel (proteom) foglalkozó tudomány, a proteomikus jelző jelentése: a proteomra vonatkozó.

RPS6 (riboszóma-fehérje-S6) A riboszóma 40S alegységének egyik fehérjeje, szabályozza a fehérjéképződést. A sejtek növekedését és elkülönülését – a translatio folyamatában vesz részt.

TIMP3 (tissue inhibitor of metalloproteinases). A metalloproteináz-gátló-3 (metalloproteinase inhibitor 3) gátolja a matrix metalloproteinázait, amelyek elősegítik a matrix lebontását. A gátlásuk tehát védi a sejtközi állományt. A TIMP3 működési zavara következtében fellazul a sejtközi állomány, a sejtek könnyebben vándorolnak. Ez kedvező a ráksejtek terjedésének.

■ KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet fejezem ki Dr. Kulka Janina professzor asszonynak a kézirat ellenőrzéséért és javításaiért.

IRODALOM

1. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ, et al. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat. Rev. Cancer* 2005;5:591–602.
2. Andrade VP, Morrogh M, Qin LX, et al. Gene expression profiling of lobular carcinoma in situ reveals candidate precursor genes for invasion. *Molecular Oncology* (2014), in press <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2014.12.005>.
3. Lapidus RG, Ferguson AT, Ottaviano YL, et al. Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5' CpG islands correlates with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors. *Clin Cancer Res* 1996;2:805–10.
4. Herman JG, Merlo A, Mao L, et al. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995;55:4525–3.
5. Singhai R, Patil VW, Jaiswal SR, et al. E-Cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer. *N Am J Med Sci* 2011;3:227–33.
6. Mylona E, Magkou C, Giannopoulou I, et al. Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP)-3 protein in invasive breast carcinoma: relation to tumor phenotype and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2006;8:R57.
7. Sahin A, Zhang H. Invasive breast carcinoma. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms Elsevier* 2014.
8. Bősze P. A női nemi szervek daganatainak osztályozása: a stádium beosztás általános elvei *Nőgyógy Onkol* 2001;6(különszám):1–4.
9. Sonntag J, Bender Ch, Soons Z, et al. Reverse phase protein array based tumor profiling identifies a biomarker signature for risk classification of hormone receptor-positive breast cancer *Translation Alproteomics* 2014;2:52–9.
10. Kulka J. Az emlőrák patológiai jellemzői. In: Tulassay Zs, Matolcsy A, (szerk.) *Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest 2011.
11. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010;220:263–80.
12. Albanell J, Baselga J. Unraveling resistance to trastuzumab (Herceptin): insulin-like growth factor-I receptor, a new suspect. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(24):1830–2.
13. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82.
14. Clarke R, et al. Cellular and molecular pharmacology of antiestrogen action and resistance. *Pharmacol Rev* 2001;53(1):25–71.
15. Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al. Estrogen and progesterone receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2473–81.
16. Stendahl M, Ryden L, Nordenskjöld B, et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(15):4614–8.
17. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Increasing steroid hormone receptors expression defines breast cancer subtypes non responsive to preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):359–69.
18. Regierer AC, Wolters R, Kurzeder C, et al. High estrogen receptor expression in early breast cancer: chemotherapy needed to improve RFS? *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:273–81.
19. Chen C, Sun SR, Gong YP, et al. Quantum dots-based molecular classification of breast cancer by quantitative spectroanalysis of hormone receptors and HER2. *Biomaterials* 32 (2011) 7592–9.
20. De Maeyer L, Van Limbergen E, De Nys K, et al. Does estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast carcinoma exist? *J Clin Oncol* 2008;26:335–6.

21. Eisen MB, et al. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(25):14863–8.
22. Perou CM, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(16):9212–7.
23. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52.
24. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
25. Bydoun M, Marcato P, Dellaire G. Breast cancer genomics. *Cancer Genomics*. Elsevier 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396967-5.00013-X>.
26. Yanagawa M, Ikemot K, Kawachi S, et al. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Res Notes* 2012;5:376.
27. Guiu S, Michiels S, Andre F, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012;23:2997–3006.
28. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206–23.
29. Howland NK, Driver TD, Sedrak MP, et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast cancer *J Surg Res* 2013;185:697–703.
30. Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, et al. High Ki-67 Expression and Low Progesterone Receptor Expression Could Independently Lead to a Worse Prognosis for Postmenopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer *Clinical Breast Cancer Month* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2014.12.007>.
31. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with nodenegative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–34.
32. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5:5–23.
33. Vegran F, Boidot R, Coudert B, et al. Gene expression profile and response to trastuzumabdocetaxel-based treatment in breast carcinoma. *Br J Cancer* 2009;101:1357–64.
34. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:236–40.
35. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23(suppl 2):S46–51.
36. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R68.
37. Liao GS, Chou YC, Hsu HM, et al. The prognostic value of lymph node status among breast cancer subtypes *Am J Surg* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.029>.
38. Li ZS, Yao L, Liu YQ, et al. Breast cancer subtypes and survival in Chinese women with operable primary breast cancer. *Chin J Cancer Res* 2011;23:134–9.
39. Anders CK, Deal AM, Miller CR, et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer* 2011;117:1602–11.
40. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206–23.
41. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2005;11:5678–85.
42. Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Its relation with molecular subtypes. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(6):340–345.)
43. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013;31:3083–90.
44. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 2011;29:2301–4.
45. Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat* 2011;129:607–16.
46. Mittempergher L, Saghachian M, Wolf DM, et al. A gene signature for late distant metastasis in breast cancer identifies a potential mechanism of late recurrences *Mol Oncol* 2013;7:987–99.
47. Rajski M, Vogel B, Baty F, et al. Global gene expression analysis of the interaction between cancer cells and osteoblasts to predict bone metastasis in breast cancer. *PLoS One* 2012;7:e29743.
48. Boissierie-Lacroix M, Bullier B, Hurtevent-Labrota G, et al. Correlation between imaging and prognostic factors: Molecular classification of breast cancers *Diagn Intervent Imaging* 2014;95:227–33.
49. van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999–2009.
50. Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, et al. European inter-institutional impact study of MammaPrint. *The Breast* 2014;23:423–8.
51. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, et al. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: Today and tomorrow *Cancer Treatment Reviews* 2014;40:434–44.
52. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2012;24:640–7.
53. Metzger-Filho O, Michiels S, Bertucci F, et al. Genomic grade adds prognostic value in invasive lobular carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:377–84.
54. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al. Ten year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1825–35.
55. Desmedt C, Piette F, Loi S, et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 2007;13(11):3207–14.
56. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, et al. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1068–79.
57. Eiermann W, Rezai M, Kummel S, et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 2013;24:618–24.
58. Sonntag J, Bender Ch, Soons Z, et al. Reverse phase protein array based tumor profiling identifies a biomarker signature for risk classification of hormone receptor-positive breast cancer *Translation Alproteomics* 2014;2:52–9.
59. Bydoun M, Marcato P, Dellaire G. Breast Cancer Genomics. *Cancer Genomics*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396967-5.00013-X>.
60. Bhattacharyya M, Nath J, Bandyopadhyay S. MicroRNA signatures highlight new breast cancer subtypes *Gene* 2015;556:192–8.
61. Grant KA, Pienaar FM, Brundyn K, et al. Incorporating microarray assessment of HER2 status in clinical practice supports individualised therapy in early-stage breast cancer. *The Breast* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.12.006>.
62. Lada AG, Dhar A, Boissy RJ, et al. AID/APOBEC cytosine deaminase induces genome-wide kataegis. *Biol Direct* 2012;7:47.
63. Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 2012;486:353–60.

A LELKEM BÉKÉJE

Az erosio

BŐSZE LAJOS DR. †

Közreadja: Bősze Péter dr.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: bosze@eagc.eu

■ BEVEZETÉS

A *Lelkem békéje* rovatban már megjelent néhány írás; a legutolsó sok évvel ezelőtt. Emlékeztetőül: a rovatcím arra utal, hogy a szerző szeretné megnyugtatni a lelkiismeretét, azért adja közre a mondandóját. A lelkiismeret háborgásának oka lehet: valamit rosszul csináltunk, valakit megbántottuk, avagy tartozunk valakinek valamilyen mulasztásért. Én most az utóbbival szeretnék könnyíteni a lelkemen. Az elmúlt 60–70 évben voltak olyan nagyszerű orvosok, akik – legtöbbször politikai okok miatt – nem oszthatták meg szakmai tapasztalataikat az orvostársadalommal; tudományos közleményeiket nem adták közre. Az új orvosnemzedéknek ma már ezekről a körülményekről bizonyára fogalma sincs. A maguk idejében kitűnő írók vagy elkallódtak, vagy szerencsésebb esetekben, porosodva meghúzódtak valahol, és arra vártak, hogy az utókorban feltámad a lelkiismeret: ami még hasznos bennük, azt közreadják.

Ilyen kiváló orvos volt Bősze Lajos is (1), az édesapám. Osztályvezetői munkájához kapcsolódó íráshalmazba tudományos munkák is keveredtek. Ilyenekre leltem, és megszólalt a lelkiismeretem: az én feladatom, hogy, amit akkor elmulasztottak, most helyreigazítsam. Alább közlöm az egyik írását, már csak azért is, mert mindnyájan tanulhatunk belőle, nem is keveset. Tanulhatunk szemléletet, hozzáállást, régi fogalmakkal ismerkedhetünk meg, és láthatjuk a tudományunk fejlődését. Bősze Lajos dr. erosioról készült összefoglalása több mint 60 éve íródott – ma már orvostörténelem. Az ismertetést eredeti formájában közöljük, semmit nem változtattam rajta.

■ AZ EROSIO JELENTŐSÉGE

Az erosio alatt a méh hüvelyi részének (portio vaginalis uteri) valódi és álkimaródását értjük (erosio, pseudoerosio). Ez a megjelölés természetesen inkább klinikai, mint pathológiai fogalom. Jelentősége igen nagy, egyrészt azért, mivel ambuláns beteganyagban 20–30%-ában az eseteknek találkozunk vele, másrészt azért, mivel ma már kétségtelen, hogy a krónikus cervicitis és az erosio kifejezett rák dispositiót jelent. Némelyek már praecarcinosisnak is tekintik az elváltozást. A dispositio fontos szerepét a carcinogenesisben Schiller vizsgálatai óta jól ismerjük.

Az erosio jelentőségét a rák keletkezését illetően az mutatja, hogy míg a kezeletlen esetekben általában minden 500. asszonyra esik egy cervixrák, addig a kezelt esetekben ez az arány jóval kisebb (1500–2000).

KELETKEZÉSE

Tudjuk, hogy az erosio körülírt hámihiány. Élesen el kell különítenünk az ulcustól, mely esetben a hám alatt a kötőszövetben is hiány van (tbc, lues, diphteria, rák stb.). Némelyek ezen fékélyes elváltozásokat specíficus erosiónak nevezik.

Az erosiót keletkezése szerint két nagyobb csoportba oszthatjuk:

1. Congenitalis – midőn a nyakcsatorna hengerhámja ráburjánzik a portio egy részére az ébrényi átalakulás folyamán (kis bársonyos, piros folt). Ez az elváltozás nem egyéb, mint hámdystopia.
2. Szerzett erosiók – ezek legnagyobb része főként a gestációs történésekkel kapcsolatban jön létre.

Tudjuk jól, hogy a havivérzés okozta behatás és hormonhatások is vezethetnek erosióhoz, de főleg mégis a szülések és vetélések kapcsán fellépő sérülések talaján létrejövő infectiók (gyulladások) nyilvánulnak meg erosióban. Különösen gyakori ez az idült gonorrhoeás és puerperalis fertőzésekkel kapcsolatban.

Nagy szerepet játszanak az erosio keletkezésében bizonyos hormonszegény állapotok is. Ezzel magyarázható a raromenorrhoeás, ill. hormondysfunctió nő erosiója. Megfordítva: a hormonkészítmények gyógyhatása sok, főleg ilyen alapon kifejlődött erosiók gyógyulásában szerepet játszik.

Erosiót tarthat fenn továbbá az orgazmus nélküli nemi élet (coitus interruptus, dyspareunia, sőt a condom használata is). De szerepet játszhatik a vele kapcsolatos vérkeringési zavarok folytán (pangás, le nem vezetődő hyperaemia, az onania, nymphomania stb.) is. Nagyon fontos szerepe lehet a különböző méhszájlezáró eszközöknek, helyzetjavító gyűrűknek, továbbá maró anticonceptionalis szerek alkalmazásának is.

KÓRBONCTAN

A szerzett erosiók nagy része már nem valódi (nincsen hámihiány), hanem ún. pseudoerosio (látszólagos kimaródás). Ezeknek úgy a klinikai képe, mint a szöveti szerkezete igen változatos.

A szöveti kép abban egységes, hogy az erosio mindig lobos. Fél heveny vagy idült stádiumban a felszínén hámfoszlott, miliaris tályogok, dystopiás hámburjánzás, többé-kevésbé mélyre terjedő (egy-két cm) sejt- és szövetszaporulatok, kerek és plazmasejtes beszűrődés, cervicalis mirigyburjánzás, váladékpangások, cystikus tágulások láthatók a képen.

KLINIKAI KÉP

A portio körülírt területen elveszíti sima, fénylő küllemét. Fénytelen, érdes, sokszor enyhén bársonyos vagy finoman szemcsézett lesz. Megváltozik a portio színe is. A rendes halvány rózsaszín vörösbe csap át, mely helyenként néha gennyel, fibrinnel van borítva.

Az erosiók mindig a portio vaginalison, a külső méhszáj területén, a henger-, laphám átmeneti helyének megfelelően jönnek létre.

Elhelyezkedésük a méh helyzetétől függ. Anteflectált méhnél az elülső ajkon, retroflectáltnál a hátsó ajkon látható.

GYÓGYULÁS

Első stádiumban a hámfoszlott területet hengerhám fedi be, mely részben a cervix nyálkahártya, részben a mirigyek hámból származik. Ez a hámburjánzás következtében a portio szövetségében is a cervicalis mirigyekhez hasonló mirigyeket képez.

A második stádiumban az erosio széle felől a többrétegű laphám ránó a megnyugodott erosio területére, és maga felett felemeli az erodált területet, előzőleg már beborított hengerhámot. Ennek következtében ilyenkor gyakran lehet észlelni a két hámféleség összekeveredését. (Kezdő vizsgálók könnyen összetéveszthetik ezt a hámintferenciát a rákkal.) A laphám ránó egyben az első stádiumban keletkezett mirigyekre is, elzárja azok kivezető csöveit, és így jönnek létre azok a retentiós tömlők, melyeket Naboth-tüszők néven jól ismerünk.

A harmadik stádiumban az erosiót fedő laphám beburjánzik az alapon lévő mirigyekbe is, és kitölti azokat. Ezeket a laphámszigeteket is könnyen összetévesztik rosszindulatú burjánzással.

Újabbán mind több szerző foglal állást amellet, hogy a gyógyulási folyamat nemcsak laphámránóvéssal, hanem a hengerhámnak indirekt vagy regeneratív metaplasziája folytán jön létre úgy, hogy átalakul laphámmá.

TÜNETEK

Az erosio a vele kapcsolatos lobos elváltozások miatt sokrétű tünetnek lehet okozója. Érzékeny lehet a hátsó parametrium (pangás, idült lob). Több-kevesebb folyás (fluor albus, leucorrhoea), keresztcsont-, deréktáji fájdalom, az alhasban teltségi, feszülő érzések, néha dyspareunia (frigiditás), közösülés alkalmával vérzések, fájdalmak. Ezen sokrétű panaszok megszüntetése igen gyakran rendkívül hálás talaja beavatkozásainknak.

Ezen a helyen kell rámutatnunk arra is, hogy a krónikus cervicitisek homályos, tisztázatlan eredetű arthritisek, neurithisek és izomfájdalmak esetén tekintetbe jöhetnek mint focusok.

THERÁPIA

Szem előtt kell tartanunk azt, hogy az erosiók lobos eredetűek és lobos szerkezetűek. Nagyrészt nem önálló, hanem csak része vagy maradványa a méhnyak hurutos megbetegedéseinek. Ennek meggyógyítása nélkül az erosio sem gyógyulhat meg, hanem pseudoerosio képében a portio lobos állapota állandósul. Nem elég tehát a portio felszínét kezelni, hanem egyidejűleg gyógyítani kell a méhnyak hurutját is.

Régebben és sok helyen még ma is a méhnyak és az erosio különböző maró-edző szerekkel való kezelését végzik. Ezek közül legjobban az 5–10%-os argyrum-nitricum oldat vált be. A méhnyakedzéseknek veszélye, különösen szűkebb cervixek esetében, az elzáródás. Jobbak a cervixben a hüvelyben alkalmazott antibiotikumokkal (penicillin, sulfamid) elért eredmények.

Mivel az erosiók tekintélyes részében még ectropion és cysticus degeneratio is jelen van, sem a lokális antisepticumoknak, sem az antibiotikumoknak nem lehet kielégítő hatásuk. Ezért ilyen esetekben a hőkezelés bizonyos alakjai kerülnek alkalmazásra. Legelterjedtebb és legegyszerűbb ezek közül az elektrocauterizatio, mellyel igen kiváló gyógyeredmények érhetők el még makacsabb esetekben is. Veszélyesebb eljárás a conisatio, amellyel a megbetegedett cervicalis nyálkahártyát akarják kiirtani.

Olyan esetekben, ahol a lobos elváltozások mély destructiót okoztak, és a portio is lacerált, szóba jön az amputatio. Más esetekben, méhszájkifordulásnál, trachelorrhaphia (Emmet-műtét) végzendő.

A különböző szerekkel végzett öblítések csak a tüneteket enyhítik, eltávolítva a kellemetlen folyás egy részét. Ha a konzervatív kezeléssel 3 héten belül nincs javulás, feltétlenül próbakimetszés és szövettani vizsgálat végzendő.

■ HOZZÁFÜZÉS (BŐSZE PÉTER)

A méhszájkimaródásról, azaz erosióról írt tanulmány jól tükrözi a fél évszázaddal ezelőtti szemléletet. Ekkor még alig tudtak valamit a CIN-ről, a HPV és a CIN kapcsolatáról pedig még kevésbé volt fogalmuk. Figyelemre méltó a szakkifejezések pontos meghatározása, például a hámbiány (erosio) és a fekély (ulcus) megkülönböztetése. Ugyanakkor olyan fogalmakról is olvashatunk, amelyeket ma már nem használunk (specificus erosio, hámdystopia, ectropion stb.). Elgondolkoztatók az elváltozás keletkezéséről írt elképzelések, kivált a nemi élet zavaraiival kapcsolatos gondolatok. Ám nem kevésbé érdekes a klinikai kép leírása: az átmeneti sáv jelentősége már ismert volt, de az átalakuló hám, a metaplasia fogalma akkor még csak körvonalazódott, a hámátalakulást inkább hámkeveredésnek gondolták. A tünetek rész meglepő: nem is gondolnánk, hogy ilyen sokrétűek lehetnek. A kezelési elvek pedig a ma nőgyógyászainak is szólnak.

A / jel (ferde vonal) és a kettőspont használata az orvosi nyelvben

BŐSZE PÉTER DR.¹ LACZKÓ KRISZTINA²

¹Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály,

²Eötvös Loránd Tudományegyetem BTK, Mai Magyar Nyelvi Tanszék, Budapest

E-posta: bosze@eagc.eu

Az írásjelek alkalmazása az orvosi szakirodalomban sem más, mint az írott köznyelvben; egy-egy árnyalatnyi eltérés azonban itt-ott fellelhető. A helyesírási szabályzat alapvetően egyértelműsíti az írásjelek használatát, vannak kötelezőségi szabályok, valamint választható formák, és sokszor az írásjelekkel határozottabbá tehetjük, jobban felhívhatjuk a figyelmet mondandónk lényegére (1–2). Ezt az orvosi szakirodalom nem használja ki eléggé.

FERDE VONAL

A / jel általában vaglyagosságot, választó mellérendelő viszonyt fejez ki két szó vagy szórész (szó/szórész) között, ezért nevezzük a vaglyagosság jelének. A / jelet mindig szóköz nélkül írjuk a szavak vagy a szórészek között. A ferde vonal a sor végén elválasztójelként is használható: szó/

szóköz

A / jel számokkal társítva osztást vagy törtszámot is kifejez. Osztás jelölésére keskeny szóközzel (thin space) írjuk: $8 / 2 = 4$; a törtszámnál értelemeszerűen nincs szóköz $8/4 =$ nyolc negyed, igényes szedéssel: $\frac{1}{4}$.

Az orvosi-biológiai közleményekben sokszor találkozunk a ferde vonallal az ún. együttes viszony kifejezőjeként: *szerein/treoninkináz* egység, *taxol/cisplatin/vinblastin* kezelés stb. Ez nem megfelelő használat. A magyar helyesírási szabályai készülő 12. kiadása az együttes (és vagy köz/között) viszony kifejezésére megengedi, elsősorban a szaknyelvekben, a nagykötojelet: *szerein–treoninkináz egység, taxol–cisplatin–vinblastin* kezelés. A / jel a *szerein/treoninkináz egység* szerkezetben is a vaglyagosságra utal, tehát *szereinegység* vagy *treoninkinázegység*, itt azonban a vaglyagosság nem képzelhető el. Hasonlóan a *taxol/cisplatin/vinblastin* kezelés azt fejezi ki, hogy *taxolkezelés* vagy *cisplatinkezelés* vagy *vinblastinkezelés*. Megtévesztő ezekben az esetekben az eskötőjel alkalmazása is (*szerein/treoninkináz-egység*), hiszen az ún. harmadik mozgósabály szerint kell a rögzítés során eljárni: eszerint a / jeles szerkezetek utótagjait különírjuk.

HPV6/11 fertőzések (HPV6-fertőzések vagy HPV11-fertőzések)
HPV16/18 DNS (HPV16-DNS vagy HPV18-DNS)

activin/inhibin család (*activincsalád* vagy *inhibincsalád*)
ellenanyag negatív/pozitív (*ellenanyag-negatív* vagy *ellenanyag-pozitív*)

TGF/activin alcsalád (*TGF-alcsalád* vagy *activinalcsalád*)
GRB2/GAB jelviteli úton (*GRB2* vagy *GAB jelátviteli úton*)
sejthártya egyesülés/fúzió (*sejthártya-egyesülés* vagy *sejthártyafúzió*)

Előfordul, hogy a szó szerkezetek választó viszonyának kifejezésére is alkalmazzuk a / jelet; ilyenkor igényes szedésben a keskeny szóközt érdemes használni (*emberi vírusok / emberi baktériumok* okozzák a betegséget, *emberi vírusok / állatvírusok*).

KETTŐSPONT

A kettőspontot az orvosi nyelvben, a köznyelvben a megszo-kott módon alkalmazzuk. Az alapszabály: kettőspontot mindig szóköz nélkül kapcsoljuk a bevezető szó/mondat utolsó betűje után, akkor is, ha a betű után még írásjel is van („*nap*”): Keskeny szóközt a számokkal írt (osztás) és az arány kifejezésekor használt kettőspontoknál teszünk. Ez alól kivétel az időpont jelölése, ha a pont helyett kettőspontot írunk (*10.15*; *10:15*).

A kettőspontot alkalmazhatjuk:

- mondatzáró írásjelként (*A bélelőkészítésnek két formája terjedt el: Az egyik módszer a végbél kiürítése beöntéssel. A másikonál gyógyszerek adásával tisztítjuk az egész bélrendszert*)
- tagmondatok között: (*A bélelőkészítést kétféle módon végezhetjük: beöntést adunk, vagy gyógyszeres béltisztítást végzünk*)
- mondatrészek között (*A bélelőkészítést kétféle módon végezhetjük: beöntéssel és gyógyszerekkel*)
- osztás, eredmények, arányok jelölésére

A gyakorlat szempontjából az alábbi megvalósulásokat lehet kiemelni.

– Felsorolás

Talán leggyakrabban felsorolásokat vezetünk be a kettősponttal (*A műtétben a következő vesznek részt: Laci, Tamás, Kati és*

Anikó; A szövettani lelet lényeges pontjai: mirigyák, éretlen, a szövetbe terjed, és vannak érbetörések).

- Egyenes idézet vagy az ún. kapcsolt egyenes beszéd bevezetése

Kettőspontot teszünk idézetet vagy egyenes beszédet bevezető mondat végére (Bessenyei fogalmazta meg: „Minden nemzet a maga nyelvén lett tudós, de idegenen sohasem”; Azt mondta: nem tud menni a rendezvényre. Kérdezem: követtek el hibát a kórismézésnél?). Kapcsolt egyenes beszéd esetében az alárendelő összetett mondat utalószava és kötőszava (azt, hogy) legtöbbször hiányzik.

A szerző nevét és írásának címét a név és a cím közé tett kettősponttal jelezhetjük (Kiss Jenő: A magyar nyelv és nyelvközösség).

- Értelmezés, magyarázat, következtetés

A kettőspont azt is jelezheti, hogy valamilyen értelmezés, következtetés vagy magyarázat következik (A dolgozat célja: a méhnyakrák megelőzési lehetőségeinek tanulmányozása). Ez is lehet felsorolásszerű (A dolgozat célja: a méhnyakrák megelőzési lehetőségeinek tanulmányozása, azok alkalmazásának biztonsága, népességi jelentősége). Ilyenkor nincs kötőszó, a kettőspont valójában azt helyettesíti.

A kettőspont után a tagmondatot kisbetűvel folytatjuk. Ám ha a kettőspontot követően több mondat következik, mindegyiket, már az elsőt is, nagybetűvel kezdjük.

Egységesítve a vizsgálatok eredményeit, a gyakorlat számára a következők állapíthatók meg:

- A fiatal (zömében tizenévesek) lányoknál végzett vizsgálatok voltaképpen lezáródtak.
- A védőoltások (Cervarix és Gardasil) a 24–26 éveseknél is hatékonyak.
- Végkövetkeztetésnek tekinthető az is, hogy a HPV-védőoltás a HPV-vel még nem fertőzött (HPV ártatlan/naív) nőknél a leghatékonyabb (~100%).
- A védőhatás más rákkeltő HPV-fajták fertőzéseivel és azok következményeivel szemben (keresztvédelem) korlátozott.

Vagy

Egységesítve a vizsgálatok eredményeit, a gyakorlat számára a következők állapíthatók meg: A fiatal (zömében

tizenévesek) lányoknál végzett vizsgálatok voltaképpen lezáródtak. A védőoltások (Cervarix és Gardasil) a 24–26 éveseknél is hatékonyak. Végkövetkeztetésnek tekinthető az is, hogy a HPV-védőoltás a HPV-vel még nem fertőzött (HPV ártatlan/naív) nőknél a leghatékonyabb (~100%). A védőhatás más rákkeltő HPV-fajták fertőzéseivel és azok következményeivel szemben (keresztvédelem) korlátozott.

Kettősponttal fejezzük ki az értelmezést, ha azzal ún. tartalomváró szót fejtünk ki, vagyis a főmondatban olyan szó van, amelyet a tagmondat „töltünk meg” tartalommal (Elfogadhatatlan tény: az elvérzés. Csak egy lehetőséget javasoltam: mihamarabb elvégezni a műtétet).

Hasonló a bevezető szó, szószerkezet utáni kettőspont szerepe is (Nos: így jó az adagolás. Végül is: ez a kezelés is elfogadható). Az utóbbiaknál vessző is állhat a kettőspont helyett, a kettőspont azonban erőteljesebb figyelemfelhívó szerepű.

A kötőszó nélkül kapcsolódó mellérendelő mondatokban nagyon gyakran az ellentétes *hanem, de* kötőszót helyettesíthetjük kettősponttal fokozott figyelemfelhívásként (Nemcsak a méh eltávolítása fontos: a környéki nyirokcsomóké is). Továbbá gyakori ez a megoldás a magyarázó mondatokban is az *ugyanis, hiszen* kötőszók helyett (Megnyitotta a hasat: tele volt összenövésekkel).

- Osztás, eredmények, arányok kifejezése

Számokkal társítva, akár osztás jeleként ($8 : 2 = 4$) vagy eredmények kifejezésére (a mérkőzés eredménye $2 : 1$ Magyarországra javára) a kettőspont előtt és után is van keskeny szóköz. Ha az eredményt betűvel írjuk, kötőjelet alkalmazunk a kettőspont helyett (Kettő-egy volt az eredmény).

Összegezve: a kettőspont alkalmazásában finom árnyalati lehetőségek rejlenek, és ezt az orvosi szakirodalomban nem használjuk ki eléggé. Többek között egyszerűsíthetjük és tömöríthetjük is a megfogalmazásunkat, helyettesíthetünk vesszőt, pontosvesszőt és gondolatjelet is, színesítve és hangsúlyozva írásunkat. A fenti rövid és korántsem teljes összeállítással ezt is szeretnénk segíteni.

IRODALOM

1. Keszler B. Az írásjelhasználat szabályai, problémái és története. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2004.
2. Laczkó K, Mártonfi A. Helyesírás. Osiris Kiadó, Budapest 2004.

Előrehaladott petefészekrák sebészi kezelése – a TachoSil® készítmény lehetséges alkalmazása a kiterjesztett nőgyógyászati onkológiai műtétnél

Esetismertetés

AS. MUDR. VÍT WEINBERGER

Oncogynaecology Centre, Department of Gynaecology and Obstetrics, MS MU and UH Brno
Obilní trh 11, 602 00 Brno, Dept. Head Prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc., MBA

■ BEVEZETÉS

Az esetismertetés célja, hogy bemutassa tapasztalatainkat és a TachoSil® alkalmazását a vérzéscsillapítás javításában, a szövetragasztás fokozásában és a varratelégtelesség megelőzésében olyan esetekben, amikor az általában használatos sebészi módszerek nem megfelelőek.

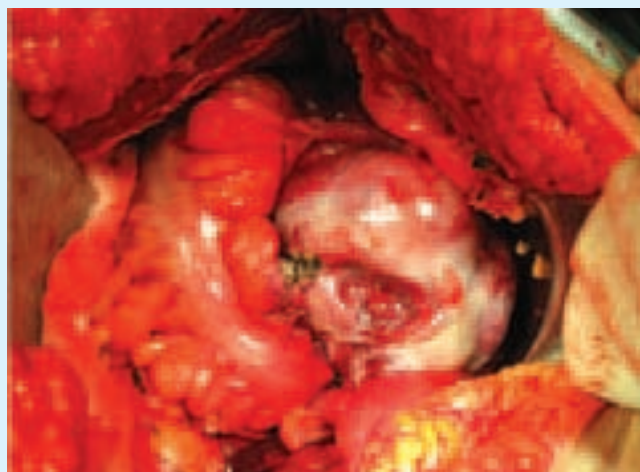
■ ESETISMERTETÉS

Az 57 éves beteget petefészekrák gyanújával utalták a Brno Egyetemi Kórház Oncogynaecology Centrumába.

MŰTÉT ELŐTTI ULTRAHANGVIZSGÁLAT

A műtét előtti ultrahangvizsgálat legfeljebb 30 mm vastag csepleszt mutatott ki, és hasvizet a hasüregben, a máj és a lép környékén, továbbá a kismedencében. A peritonealis carcinosis egyértelmű volt a kismedencében és a hasüregben egyaránt. A rekesz részletes ultrahangos képe felvetette a daganatos infiltráció gyanúját néhány, legfeljebb 20–30 mm-es elváltozás alapján. A méh daganatszövetbe ágyazott, merev és kötött volt, a daganatos beszűrtség ráterjedt a hólyagra, a szigmapélre – beterjedt az bélizomzatába is –, és kitöltötte a Douglas-üreg. A függelékek helyén erősen érezett, tömör, szabálytalan, átlagosan 116×103×83 mm-es, illetve 50×49×67 mm-es daganatszövetet láttunk, amely hozzátapadt a méh hátsó falához. Nyirokcsomóáttét sem a kismedencében, sem az ágyéki területén nem látszott.

Az ultrahangvizsgálat alapján a beteget műthetőnek véleményeztük. A műtét terv magába foglalta a szigma csonkolását, egy módosított hátsó supralelevator exenteratiót a végbél és a szigmapél vég a véghez egyesítésével, továbbá a méh kiterjesztett és a hasi áttétek teljes eltávolítását úgy, hogy ne maradjon vissza látható daganatszövet.



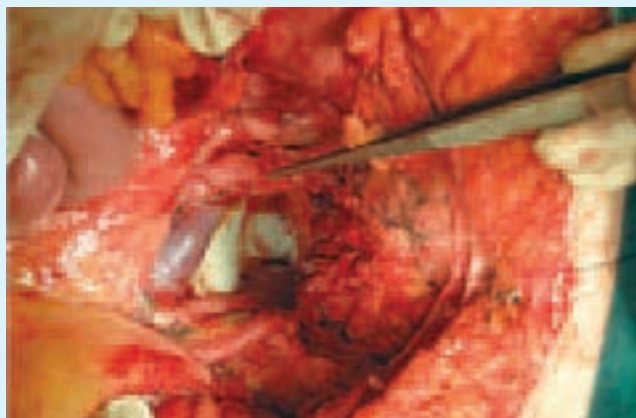
1. ábra.



2. ábra.

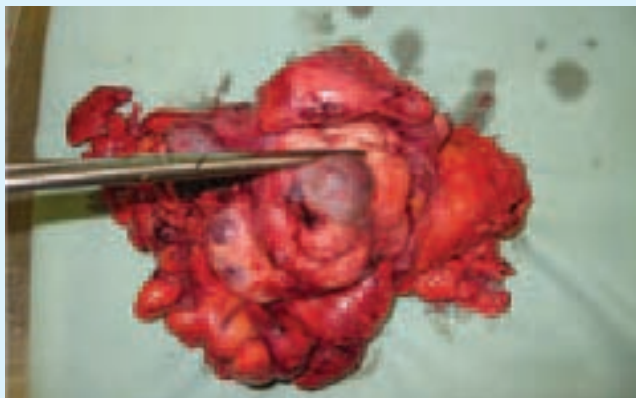
A MŰTÉT LEÍRÁSA ÉS A MŰTÉT UTÁNI IDŐSZAK

Alsó középső hasmegnyitás után látható volt, hogy a daganat a függelékekből származik. A petefészek a méh hátsó falával és a szigma-, valamint a végbéllel erősen összekapaszkodtak, és konglomerátumot képeztek, amely a kismedencét teljesen kitöltötte (1. ábra). A képzet tényleges mérete egyezett az ultrahangvizsgálatnál leírtakkal. Először felszabadítottuk és átvágtuk a szigmapélet a daganat fölött, majd feltártuk a hashártya mögötti területet, és felkerestük a húgyvezetéseket. A ligamentum infundibulopelvicumok átvágását követően felszabadítottuk a szigmapélet, és lekötöttük az arteria rectalis superiorit. A kismedencében, a hashártya alatt haladva, felszabadítottuk a húgyhólyagot, és elválasztottuk a rákosan beszűrűt fali hashártyától, majd a Douglas-üregi hashártyát tettük szabaddá.



3. ábra.

A húgyvezetékeket teljesen felszabadítottuk, és lekötöttük az arteria iliaca internát. Elektromos késsel megnyitottuk az elülső hüvelyfalat, majd a hátsót, és a hüvely-végbél sövényben haladva választottuk el a végbelet, amelyet a daganat alatt átvágtunk; a kivett daganatot szövettani vizsgálatra küldtük (4. ábra). A kismedencében diffúz vérzést észleltünk a sacrum elülső felszínéről az egyik foramen sacrale anteriorból (2. ábra). A vérzést bipoláris koaguláció alkalmazásával csillapítottuk, de teljesen elállítani csak úgy tudtuk, hogy az érintett területet TachoSil®-al fedtük (3. ábra). A szétterjedt vérzés miatt egy második TachoSil®-t is behelyeztünk a hüvelyconkra és a húgyhólyag hátsó falára. Ezzel sikerült a vérzést megszüntetni.



4. ábra.

Eltávolítottuk a medencei és paraaorticus nyirokcsomókat a vesevénáig, teljes egészében. A hashártya mindenütt daganatos volt; a carcinosis a rekesz jobb kupolája felé is folytatódott, ezért a hashártyát lefejítettük és eltávolítottuk. A rekesz centrum tendineumán az áttétek mélyen az izomzatba is betörttek, így szükséges volt a rekeszizom részleges kivágása is. A rekesznyílást felszívódó varratokkal zártuk (5. ábra). A rekeszvarratok végső megcsomózása előtt eltávolítottuk a maradék levegőt a mellhártyaüregből, amíg a beteg mély belégzés állapotában volt. Mellkasdrénezésére nem volt szükség. A légáteresztés elkerülése érdekében a rekeszvarratra TachoSil®-t helyeztünk (6. ábra). A továbbiakban a nagycsepleszt távolítottuk el a gyomor nagygörbületénél, a lép hilusánál kezdve. A csepleszt eltávolításakor felszínes, kb. 15 mm-es, iatrogen lépsérülés történt. Mivel forró kendő és bipoláris koaguláció alkalmazásával sem tudtuk elállítani a vérzést, ezért a lépét TachoSil®-ba csomagoltuk, így végül a vérzés megszűnt. (7–8. ábra). A műtétet úgy fejeztük be, hogy a hasüregben látható daganat nem maradt. A műtét 6 órán át tartott, a vérvesztés 950 ml volt. Műtét után a beteget intenzív osztályon helyeztük el.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kiterjesztett műtételnél jó tapasztalatot szereztünk TachoSil®-lál: hatékonyan csillapítja a vérzést, gátolja a varratelégtelességet, segíti a szövetek összetapadását. Megítélésünk szerint a TachoSil® igen hatékony készítmény, amely nagy segítség a nőgyógyászati-onkológiai műtételnél óhatatlanul keletkező diffúz vérzés elállításában. Hasonlóan hatékony az exenterációs műtételnél: lezárja a nagy erek és/vagy a hashártya varratait, megszünteti a vérszivárgást. A lép sérülésénél vagy a máj felületes áttéteinek kimetszésekor a TachoSil® igen hatékonyan és megbízhatóan csillapítja a vérzést (1).

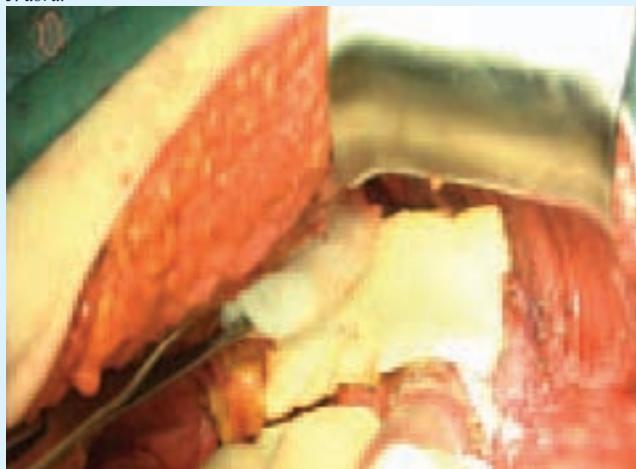
MEGJEGYZÉS A cikk megjelenését a Takeda Pharma Kft. támogatta. A cikk a szerző véleményét tükrözi, amely eltérhet a Takeda Pharma Kft. álláspontjától. Minden megemlített gyógyszer alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás irányadó.

IRODALOM

1. Kakaei F, Seyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg*. 2013;2013:587–608.



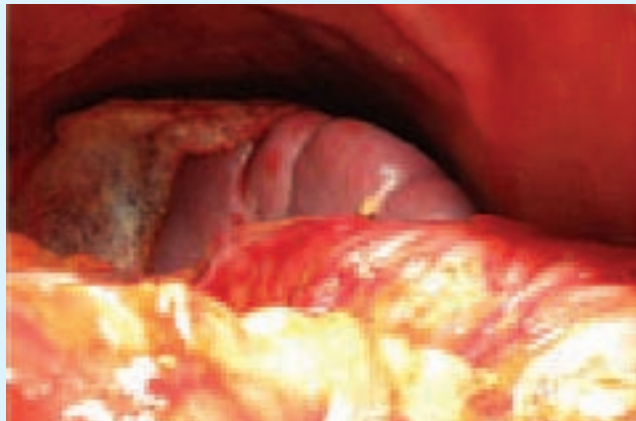
5. ábra.



6. ábra.



7. ábra.



8. ábra.