

SUGÁRTERÁPIA



SUGÁRTERÁPIA

Szerkesztő: Kovács Árpád

Társszerkesztők: Hadjiev Janaki, Horváth Ákos



Medicina Könyvkiadó Zrt. ■ Budapest, 2014

A kiadvány a következő program keretében jelent meg:

TÁMOP-4.1.2.A/1-11/1-2011-0106

© Dr. Kovács Árpád PhD 2014

© Dr. Hadjiev Janaki, Dr. Horváth Ákos 2014

© Szerzők 2014

Lektor:

Dr. Lakosi Ferenc

Szerzők:

Dr. Cselik Zsolt

Dr. Hadjiev Janaki

Dr. Horváth Ákos

Dr. Jánváry Levente

Dr. Kovács Árpád

Dr. Liposits Gábor

Dr. Vallyon Márta

Dr. Mangel László

Antal Gergely

ISBN 978 963 226 453 0

Felelős szerkesztő: Valovics Andrea

Borítóterv: Bede Tamásné

Műszaki szerkesztő: Dóczy Imre

Az ábrákat rajzolta: Olgyai Géza

Azonossági szám: 3678

Köszönetnyilvánítás:

Dr. Jánváry Levente – A modern sugárterápia
Cyber Knife fejezet elkészítéséért

TARTALOM

I. SUGÁRTERÁPIA-ELMÉLET

Előszó	17
Sugárterápia alapjai, általános onkológiai ismeretek	19
A daganatok etológiája, általános jellemzők	19
A daganatok epidemiológiája	23
A daganatok osztályozásának standardizálása	28
Általános daganatos tünetek	29
Diagnosztikus teendők	29
Daganatterápia	30
Sebészi kezelések	31
Gyógyszeres kezelés	31
Sugárterápia	33
Nem melanoma típusú bőrtumorok és ajakdaganatok	41
Az emberi bőr szerkezete	41
Az emberi bőr funkciói	41
A nem melanoma típusú bőrrákok kialakulásának rizikótényezői	42
Genetikai háttér	43
Diagnózis	43
A nem melanoma típusú bőrtumorok TNM-beosztása	43
Patológiai vizsgálatok	45
Rizikócsoportok	45
Basalioma	46
Laphámrák	46
Terápia	47
Sebészi kezelés	47
A bőrdaganatok sugárkezelése	47
Basalioma definitív sugárkezelése	51
Laphámrák definitív sugárkezelése	52
Betegkövetés	53

Ajaktumороk	53
Külső sugárterápia	54
Brachytherápia	56
Melanoma malignum	58
Bevezetés	58
Rizikófaktorok	58
Melanoma malignum altípusai	58
Diagnosztikai algoritmus	59
TNM-stádiumbeosztás	62
Klinikai stádiumbeosztás	63
Pathológiai stádiumbeosztás	63
A melanoma malignum kezelése	64
Sebészet	64
Sentinel nyirokcsomó biopszia	64
Szisztémás kezelések	65
Új lehetőségek a melanoma szisztémás kezelésében	66
Sugárkezelés	66
Betegkövetés	67
Recidívák kezelése	68
Fej-nyak daganatok	71
Epidemiológia	71
Anatómiai régiók és alrégiók	72
Tünetek	72
Szövettani típus	73
Diagnosztikai algoritmus	74
Szövettani vizsgálat	75
Prognosztikai faktorok	77
A kezelés általános elvei	78
Sebészet	78
Kemoterápia	78
Indukciós (neoadjuváns) kemoterápia.	79
Radiokemoterápia (RKT)	79
Palliatív kemoterápia	80
Sugárkezelés	80
Külső vagy percutan sugárterápia (EBRT)	80

Brachyterápia (BT) v. közelterápia (HDR-AL)	88
Diagnosztikai algoritmus az onkoterápia utáni időszakban	91
A gasztrointesztinális traktus rosszindulatú daganatai	92
Anatómia és általános tulajdonságok	92
Nyelőcső	93
Anatómia	93
Nyelőcső daganatai	93
Előfordulás	93
Etiológia	94
Lokalizáció	94
Növekedés, terjedés	94
Szövettan	94
Tünetek	95
Diagnosztika	95
Nyelőcsődaganatok TNM-beosztása	97
Prognosztika	99
Kezelés	99
Betegkövetés	102
Gyomor	103
Anatómia	103
A gyomor epitheliális daganatai	103
Előfordulás	103
Kockázati tényezők	103
Növekedés, terjedés	104
Gyomorrák TNM-beosztása	104
Klinikai tünetek	106
Diagnosztika	106
Szövettan	107
Kezelés	107
Betegkövetés	109
Vastagbél	110
Anatómia	110
Előfordulás	111
Etiológia	111
Szűrés	111
Terjedés	112
TNM-beosztás	112

Szövettan	115
Klinikai tünetek	115
Diagnosztika	115
Kezelés	117
Betegkövetés	122
Máj	122
Anatómia	122
A máj daganatai	122
Etiológia	123
Kockázati tényezők	123
Diagnosztika	123
Szövettan	123
Terjedés	124
TNM-beosztás	124
Prognózis	125
Kezelés	125
Betegkövetés	126
Hasnyálmirigy (pancreas)	126
Anatómia	126
A hasnyálmirigy malignus daganatai	127
Epidemiológia	127
Szűrés	127
Prognózis	127
Növekedés, terjedés	128
Szövettan	128
Panaszok, tünetek	128
TNM-beosztás	128
Diagnosztika	129
Kezelés	131
Betegkövetés	133
Tüdődaganatok	137
Bevezetés	137
Általános jellemzők	138
A tüdőrák kockázati tényezői	138
A tüdőrák klinikuma	139
Panaszok, tünetek	140
Diagnosztikai eljárások	141

Laboratóriumi vizsgálatok	142
Képkalkotó vizsgálatok	142
Légzésfunkciós vizsgálat	146
Anyagvételi módszerek	146
Szövetteni típusok	148
A tüdőrákok TNM-beosztása	148
Kezelés	150
A nem kissejtes tüdőrák kezelése	150
A kissejtes tüdőrák kezelése	159
A tüdőrákok egyéb kezelési formái	160
A tüdőrák prognózisa	162
A kissejtes tüdőrákos betegek követése	162
A nem kissejtes tüdőrákos betegek követése	162
Emlőtumorok	167
Bevezetés	115
Történeti áttekintés – epidemiológia	167
Rizikófaktorok	167
Hormonális tényezők	168
Családi halmozódás	168
Táplálkozási szokások	169
Környezeti tényezők	169
Az emlő anatómiája	169
Az emlő szerkezetének változásai	170
Az emlő vérellátása és nyirokkeringése	171
Leggyakoribb emlőelváltozások	171
Emlőszűrés	172
Mammográfia	172
A mammográfia előnyei	172
A mammográfia hátrányai	173
Specimen mammográfia	173
MR-mammográfia	173
Emlő- és axilla-UH	173
Az emlőrák preoperatív szövettani diagnosztikája	174
Finom-tű aspirációs cytológia (FNA-fine needle aspiration)	174
Core Biopsia	174
Sebészi excisiós biopszia	174
Képkalkotó staging vizsgálatok	174

UH-vizsgálat	174
Hagyományos röntgenvizsgálat	175
Áttekintő csontszcintigráfia	175
CT-vizsgálatok	175
MRI-vizsgálatok	175
PET/CT-vizsgálat	176
Laboratóriumi vizsgálatok	176
Biokémiai receptormeghatározás (DCC technika)	176
Immunhisztokémiai (IH) receptormeghatározás	176
Az emlődaganatok staging rendszere	177
Emlődaganatok patológiai vizsgálata	181
Emlőtumorok kezelése	182
Sebészet	182
Sugárkezelés	183
Külső sugárkezelés	184
Brachyterápia	189
Sugárkezelés mellékhatásai	189
Sugárkezelés szerepe a mellrák távoli metastasiainak kezelésében	191
Kemoterápia	191
Adjuváns kemoterápia	191
Neoadjuváns kemoterápia	192
Leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek	192
Leggyakoribb kemoterápiás mellékhatások	192
Hormonterápia	193
Betegkövetés	194
Nőgyógyászati (genitális) daganatok	200
A szeméremtest (vulva) daganatai	200
A hüvely (vagina) daganatai	203
Méhnyakrák (carcinoma cervicis uteri)	205
Méhtestrák (uterus carcinóma)	219
Petefészek-daganatok (ovarium carcinoma)	226
Urológiai tumorok	230
Penistumorok	230
Általános elvek	230
Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás	230
Tünetek	231

Szövettan	232
Diagnosztikai algoritmus	232
Terápia	232
Húgyhólyagdaganatok	235
Általános elvek	235
Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás	236
Szövettan	237
Tünetek	237
Diagnosztikai algoritmus	238
Terápia	239
A vese daganatai	243
Általános elvek	243
Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás	244
Szövettan	245
Tünetek	245
Diagnosztikai algoritmus	245
Terápia	247
Here daganatok	249
Általános elvek	249
Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás	249
Tünetek	251
Szövettan	252
Diagnosztikai algoritmus	253
Laboratóriumi vizsgálatok	253
Képkalkotó eljárások	253
Terápia	255
Sebészet	255
A heretumoros betegek semicastratio utáni gyógykezelése	255
Sugárterápia	256
Kombinált cytostatikus terápiák	257
Prostatadaganat	258
Általános elvek	258
Szűrés	258
Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás	259
Tünetek	260
Szövettan	260
Diagnosztikai algoritmus	261
Prognosztikai faktorok	263

Kockázati csoportok	263
Terápia	263
Sebészi kezelés	263
Sugárterápia	264
Gyógyszeres kezelés	271
Postirradiációs/postoperatív relapsus	274
A központi idegrendszer daganatai	278
Bevezetés	278
Epidemiológia, etiológia, szövettani beosztás	280
Tünetek, kivizsgálás, terápiás lehetőségek	283
Az idegrendszeri sugárkezelések feltételei, indikációja, dózisok, sugaras mellékhatások	284
Az egyes speciális agyi besugárzási technikák	287
A leggyakoribb daganatok sugárkezelése	291
Betegkövetés, szupportív ellátás, salvage beavatkozások kiújulás esetén	297
A vérképzőrendszer rosszindulatú daganatai	300
Leukaemiák	300
Lymphomák	302
Myeloma multiplex (plasmocytoma)	311
Bőrlymphoma	311
Mellékhatások	312
A támasztórendszeri daganatok vizsgálata és kezelése (csont- és lágyszövetdaganatok)	317
Bevezetés	317
Jóindulatú csontdaganatok	318
Diagnózis	320
Elsődleges rosszindulatú csontdaganatok	321
Myeloma multiplex (plasmocytoma)	321
Osteosarcoma	322
Chondrosarcoma	325
Ewing-sarcoma és a csont neuroectodermális tumora (PNET)	327
A csont malignus lymphomája (a retikulumsejtek rosszindulatú daganata)	329
Másodlagos rosszindulatú csontdaganatok (malignus daganatok csontáttétei)	329
Jóindulatú lágyszövetdaganatok	331
Rosszindulatú lágyszövetdaganatok	332
Betegkövetés	339

A jóindulatú (benignus) elváltozások sugárkezelése	341
Szem–szemüreg betegségei	341
Csontok, ízületek betegségei	342
Benignus agyi elváltozások	342
Bőrelváltozások	343
Modern sugárterápiás eljárások	346
A sugárterápiás eljárások evolúciója	346
Modern külső sugárterápiás eljárások	347
IMRT (intenzitás modulált sugárterápia)	347
Stereotaxiás külső sugárkezelési eljárások	349
A képvezérelt sugárterápia (IGRT, image guided radiation therapy)	349
A modern képalkotás szerepe a sugárterápiás tervezésben	351
Modern brachyterápiás eljárások	352
II. SUGÁRTERÁPIA-GYAKORLAT	355
Bevezetés	355
A sugárterápiás kezelésre kerülő beteg adminisztrációjának folyamata, betegadminisztrációs rendszerek	356
A beteg első megjelenése	356
Szimuláció adminisztrációja	356
Az első sugárkezelés adminisztrálása	357
A már kezelés alatt álló betegek sugárkezelése	358
Kontroll vizsgálatok adminisztrációs tevékenysége	358
Kezelés előkészítése, 2D, 3D sugártervezés folyamata. Előszimulálás, végszimulálás. Betegfektetés. Maszkolás, tervezéses CT-vizsgálatok	359
A 2D alapú besugárzás tervezés eszközei, folyamata	359
A 3D alapú besugárzás tervezés eszközei, folyamata	360
Betegfektetés, maszkolás általános szempontok	362
Tervezéses CT-protokollok	362
Általános szempontok	362

Betegfektetési és tervezési CT-vizsgálati protokoll régióként	365
Koponya maszkolása, tervezési CT-vizsgálata	365
Fej-nyaki régiók maszkolása, tervezési CT-vizsgálata	365
Mellkas-régiók maszkolása, tervezési CT-vizsgálata	366
Emlőtumoros betegek fektetése, maszkolása, tervezési CT-vizsgálata	367
Hasi tumoros betegek fektetése, tervezési CT-vizsgálata	368
Kismencedei tumoros betegek fektetése, tervezési CT-vizsgálata	369
Végtagtumoros betegek fektetése, tervezési CT-vizsgálata	369
Bőrdaganatos betegek fektetése, tervezési CT-vizsgálata	370
Bóluskészítés	370
Kezelés a LINAC-on	371
Dozimetria	373
Bevezetés	373
Történeti visszatekintés	374
Dozimetriai eszközök, rendszerek	376
Ionizációs kamrák	376
Félvezető detektorok	379
Filmek	381
TLD	382
Gyémánt-detektorok	383
Gél-dózismérők	383
Egyéb dózismérők	385
In vivo doziméterek	386
Fantomok	388
Alap dozimetriai mérések és számolások	390
Mélydózis-görbe	390
Build-up, Kerma	391
Mezőméret-függés	393
Forrás-felszín távolságtól függés	395
Mélység-függés	396
Szórás járulék	398
Speciális technikák	399
A stereotaxiás besugárzások gyakorlati kérdései	399
Bevezetés	399
A stereotaxiás besugárzások formái	400
Agyi stereotaxiás sugársebészet	400

Extracranialis stereotaxiás sugárterápia	405
Képvezérelt, légzésvezérelt és robotikus technikát alkalmazó eljárások a sztereotaxiában	410
A Cyberknife robotikus sztereotaxiás sugárkezelő rendszer	413
Tárgymutató	420

I. SUGÁRTERÁPIA-ELMÉLET

1. ELŐSZÓ

Az elmúlt évtizedek alatt a sugárterápia önálló tudományágként fokozatosan foglalta el az öt megillető helyet az olyan alapvető onkológiai gyógyító módszerek mellett, mint a műtéti és gyógyszeres eljárások.

Kezdetben a radiológiai diagnosztika egyik oldalágaként művelték, de a sugárbiológiai ismeretek bővülésével és a technikai haladással párhuzamosan mára már a klinikai onkológia mellett a nem sebészi daganatgyógyítás integráns részévé vált. Az új diszciplína megkívánta a személyi állomány, mint a sugárterápiás szakorvosok, sugárfizikusok, asszisztensek, technikai személyzet kinevelését.

Hazánkban az orvosok számára az onkoradiológia az 50-es évektől alap-szakovizsga, a sugárfizikusi szakképzés, valamint a szakasszisztensképzés azonban csak a 2000-es évektől indult meg. Az orvosi egyetemeken is ettől kezdve kezdett a medikusoktatás részévé válni e külön diszciplína oktatása. Az oktatási segédanyagok – könyvek, jegyzetek terén is nagy volt a lemaradás. A hallgatóknak jobbára angol és német nyelvű irodalomra kellett támaszkodni, az utolsó magyar nyelvű sugárterápiás tankönyv 2001-ben jelent meg Németh György professzor úr szerkesztésében (Sugárterápia, Springer, Budapest 2001).

A klinikai onkológia tankönyvei (legutóbbi: Az Onkológiai alapjai, 2011. Medicina, szerk.: Kásler Miklós prof.) ugyan tartalmazznak sugárterápiás részleteket, de a speciális szakképzéshez nem nyújtanak elég ismeretet, ugyanakkor az asszisztensképzés igényeit túlhaladják. Éppen ezért tölt el örömmel, hogy ennek a hiánypótló kiadványnak a létrehozásáért köszönetet mondhatok szerzőtársaimnak, szerkesztőinknek és mindenkinek, aki megjelenésében részt vállalt. Kívánom, hogy olvasói hasznos ismeretekre tegyenek szert általa.

Vegyétek figyelembe, hogy a technikai szakismereteket csak az orvostudomány, azon belül az onkológia általános ismeretanyagán belül elhelyezve lehet és érdemes elsajátítani és mindennapi munkájukban alkalmazni. A nagy odafigyelést és pontosságot igénylő sugárterápiás kezelések előkészítése és végrehajtása során tudniuk kell, hogy mit miért tesznek, mi a háttere, célja és értelme felelősségteljes munkájuknak.

Budapest, 2012. május

dr. Horváth Ákos

2. SUGÁRTERÁPIA ALAPJAI, ÁLTALÁNOS ONKOLÓGIAI ISMERETEK

A daganatok etológiája, általános jellemzők

Napjainkban a daganatos megbetegedések az egyik vezető közegészségügyi problémává váltak. A neoplasia és a rák szavakat gyakran helytelenül keverik. A neoplasia (= „újdonképződés”) mind a jóindulatú (benignus), mind a rosszindulatú (malignus) növekedésre vonatkozik, míg a rák csak a rosszindulatú, azaz malignus burjánzást jelöli.

Az orvosi nyelvzetben a **tumor** egyszerűen daganatot vagy csomót jelent, legyen az neoplasmatikus, gyulladással vagy egyéb eredetű elváltozás. A köznyelvben azonban ez a kifejezés is gyakorlatilag azonos a jó- vagy a rosszindulatú neoplasmával.

Tudományos kritériumok szerint ráknak (carcinoma) a hámszövetből kiinduló rosszindulatú daganatokat nevezzük, a kötőszövetből kiindulóknak szarkóma a neve. Az egyes ráktípusokat a megtámadott szerv alapján is elnevezték (például emlő-, tüdő-, gyomorrák stb.).

Egy daganat jó- vagy rosszindulatúságát néhány alapvető tulajdonságuk alapján lehet megítélni:

1. A sejtszaporodás gyorsasága, agresszivitása. Ezt kettőződési idejük mutatja, szövettani leletben pedig a mikroszkóp egy látóterében észlelt éppen szaporodó sejtek száma („mitózis index”). Alacsony kettőződés, lassabb növekedés a jóindulatúak jellemzője, a gyorsabb pedig értelemszerűen a rosszindulatúaké.
2. A környező ép szövetekhez való viszonya. A környezetét nem respektáló, az ép szöveteket beszűrő terjedés rosszindulatúságot jelez, míg a jóindulatúak általában elhatárolódnak – gyakran külön kötőszövetes tokkal is – az ép struktúráktól.
3. Kiújulási hajlam. A sebészi eltávolítást vagy a lokális kuratív sugárkezelést követő helyi kiújulás kockázata is megkülönbözteti a két daganatfajtát. A rosszindulatú daganatokat ezért operálják messze az épben (javasolt ép sebészi szél 0,5-2 cm is lehet) és sugarazzák megfelelő biztonsági zónával.
4. Áttétképzési hajlam. A rosszindulatú daganatok gyorsan szaporodó sejtjei a véráram vagy a nyirokkeringés útján elsodródhatnak a szervezet távoli pontjaira, és ott megtelepedve, újabb – áttétes – daganatot képezhetnek. Jóindulatú daganatoknál ez a jelenség nem fordul elő. A határ azonban a két típus között nem éles: vannak jóindulatú, lassan növekvő daganatok, melyek nem áttételeződnek, de helyi kiújulásra hajlamosak, és vannak rosszindulatúak, amikre nem jellemző az áttétképződés.

Egészséges szövetekben a sejtszaporodás és sejtpusztulás az ember egész élettartama alatt egyensúlyban van. Az emberi szervezet minden sejtjének a sejtmagban lévő gének „mondják meg” – kódolják, hogyan működjön, és mikor osztdjon. Ezt a bonyolult mechanizmust **sejtciklusnak** nevezik. Ugyancsak a gének felelősek az ún. **programozott sejthalál** (apoptózis) bekapcsolásáért. Naponta 50-70 milliárd sejt pusztul el egy felnőttben, évente pedig közel a teljes testtömegnek megfelelő mennyiség. Szervezetünk úgy védekezik a genetikai hibákat sokszorosán hordozó sejtek ellen, hogy bizonyos számú osztódás után a sejt elpusztítja magát, s ezzel megszabadítja a szervezetet a később lehetséges daganatos sejtektől. Bármilyen hihetetlennek tűnik, a sejtekben van egy „számláló”, amely jelzi, hogy az adott sejt hány osztódáson ment át, és ha ez a szám elérte a kritikus értéket, akkor beindul az önpusztító program – a sejt rövid időn belül apró részekre esik szét és nyomtalanul eltűnik. A sejt valamilyen módon azt is érzékeli, ha a DNS-t súlyos károsodás éri. Ilyenkor meg sem próbálja helyrehozni a hibát, hanem inkább elpusztítja önmagát. Ez a mechanizmus két okból is rostaként szolgál a tumor kialakulása ellenében. Egyrészt nem engedi, hogy genetikai hibákat hordozó sejtek fenn tudjanak maradni, másrészt, ha a tumorkezdemény már kialakult, az igazi sejtburjánzás csak akkor következik be, ha a sejteknek sikerül kiiktatniuk a halálukat előidéző programot. /2,3/

A sejtekben olyan ellenőrző mechanizmusok fejlődtek ki, amelyek meghatározott pontokon – ún. ellenőrző pontokon – leállítják a sejtciklust addig, amíg az előző fázis eseményei nem fejeződtek be tökéletesen. Ez lehetőséget teremt a hibák kijavítására, mielőtt a DNS-állomány megkettőződik. Ilyenkor jutnak szerephez az ún. **tumorszuppresszor fehérjék**, amelyek vagy nyugalmi állapotba viszik a sejtet – ahol megtörténik a DNS kijavítása –, vagy súlyos sérülés esetén öngyilkosságra készítetik.

- **G0** fázisban a sejtek nyugalmi állapotban vannak, várva a sejtciklusba vezető jelre
- **G1** fázis az első növekedési szakasz
- **S** fázis DNS-replikáció (átírás) helye
- **G2** a második növekedési szakasz, a sejt felkészítése az osztódásra
- **M** fázis az osztódás két utódsejtre

Érdemes már itt megjegyezni, hogy a sugárkezelés során a daganatba juttatott energia az S-G2 szaporodási fázisban lévő sejteket pusztítja a leghatásosabban. Az egyes sugáradagokat (frakciókat) érdemes úgy ütemezni, hogy az adott tumor kettőződési idejét figyelembe véve a lehető legtöbb S-G2 fázisban lévő tumor sejtet – és a legkevésbé ép szöveti sejtet – érje a dózis.

A rák kialakulása szempontjából azoknak a genetikai hibáknak (mutációk) van jelentősége, melyek az ún. **onkogénekben**, olyan DNS-szakaszokon keletkeznek, melyeknek kulcsszerepük van a sejtosztódás szabályozásában. A sejtproliferációt, mely a sejtek osztódás útján történő szaporodását jelenti, elősegítő legfontosabb géncsalád a **protoonkogének**. Ezekből alakulnak ki génhiba útján az onkogének. A kutatóknak ugyanakkor az is feltűnt, hogy az onkogének megjelenése nem jelenti feltétlenül a tumor megjelenését. Rövid időn belül kiderült, hogy nem csak

onkogének léteznek, de vannak olyan gének is, melyeknek működése elnyomja az onkogének hatását. Ezeket **tumorszuppresszor géneknek** nevezik, melyek funkciója a proliferáció (sejtoszlás) gátlása. A daganat kialakulásának és növekedésének meghatározó pontja, mikor a sejt elveszíti egy vagy több daganatszuppresszor fehérjéjét. A mai elméletek szerint több (5-6) ilyen változás (mutáció) szükséges egy kóros sejtburjánzás megindulásához.

Az utóbbi időben kiderült, hogy a tumorszuppresszor gének az emberi daganatképződés szempontjából fontosabbak, mint az onkogének. Míg az onkogének elsősorban a fehérvérűség különféle típusainak kialakulásáért felelősek, addig a többi daganatban a tumorszuppresszor gének elváltozásai (mutációi) játsszák a főszerepet. /4,5/

Az első tumorszuppresszor gént 1970-ben találták meg, és az Rb jelzést kapta (a szem ideghártyáján kifejlődő daganat, az úgynevezett retinoblastoma rövidítéséből, amelynek vizsgálata során azonosították). Azóta több mint egy tucat daganatelnomó gént fedeztek fel; közülük talán legismertebb a **p53 jelzésű**, amely az emberi daganatok több mint felében hibás (mutáns) formában van jelen, így meghibásodása sokféle tumor kialakításáért felelős.

Egy daganatos sejtnek ugyanúgy meg kell küzdenie a „fennmaradásáért” a szervezetben, mint bármely élőlénynek a természetben. A szervezet védekező rendszere erős kontroll alatt tartja a folyamatosan keletkező rosszindulatú sejteket. Az „egészséget” egy dinamikus egyensúlyi állapotként kell tekinteni. A betegség akkor jelentkezik, amikor ez az egyensúly tartósan megbomlik.

I. fázis – *Hibák a genetikai programban.* A sejtek osztódása során 1000 bázispáronként történik 1 genetikai hiba. Az ember 3 milliárd bázispár hosszúságú genetikai programjában kb. 3000 genetikai hiba keletkezik. Ezeket a sejt genetikai programjavító mechanizmusa korigálja. A tényleges genetikai hibák számát növeli, ha a sejtben, illetve környezetében például karcinogén anyagok halmozódnak fel. Ezen káros anyagokat a sejt méregtelenítő rendszere nagyrészt közömbösíti. Ha a programjavító mechanizmus és a méregtelenítő funkció nem megfelelően működik, olyan genetikailag sérült sejtek alakulhatnak ki, melyben a sejtosztódás gátlása sérül és az egészséges sejteknél gyakrabban kezd osztódni.

II. fázis – *A sejtek rosszindulatúvá válása.* A sejtosztódás kontrollja sérül, és lassan nőni kezd ezen genetikai hibát hordozó sejtek száma. Újabb mutációk következnek be, az osztódás egyre gyorsul. Különös jelentősége van annak, hogy mikor, melyik onko-, ill. tumorszuppresszor génben következik be a genetikai hiba.

III. fázis – *A programozott sejthalál nem indul be.* Létrejön a tumorkezdemény.

IV. fázis – *A tumorkezdemény tápanyag- és oxigénellátása kialakul.* A tumorkezdeményt felépítő sejtek tápanyag- és oxigénellátása az 1 mm-es méret fölött diffúzióval, ahogy eddig történt, már nem megoldott, ezért a sejtcsoport növekedése ismét megtorpan. További növekedésére csak

akkor van lehetőség, ha biztosított a sejtszórt vérellátása. Ennek hiánya esetenként ismét évekig késleltetheti a tapintható tumor kialakulását. Az ott lévő sejtek közül azonban egy vagy több idővel képes lehet arra, hogy a környező szövetekben lévő hajszálerek növekedését a tumorkezelés deménybe „irányítsa” (angiogenezis). Ekkor elhárul az utolsó akadály is a tumor fejlődése útjából, megoldódik a tumor tápanyag- és oxigénellátása, és a daganatos sejtek száma robbanásszerűen nőni kezd.

V. fázis – *A tumor növekedése.* Amíg egyetlen sejtől a mai diagnosztikai eszközökkel kimutatható, kb. 1 cm-es daganat lesz, átlagosan 4-5 év telik el. Ekkor a daganatot felépítő sejtek száma már 10 millió fölött van. A rák „alattomosága” elsősorban erre a tényre vezethető vissza.

VI. fázis – *Áttétképződés.* Az első 4-5 évben, amíg a daganat a kimutathatósági szint alatt van, és a beteg teljesen tünet- és panaszmentes, számtalan sejt válhat le a tumorról. Ha sikerül megtelepedniük valahol a szervezetben, további átlagosan 4-5 év múltán (van, amikor hamarabb) kialakulhat a betegben egy újabb tumor akkor is, ha az elsődleges tumort (primer tumor) esetleg már évekkor korábban eltávolították. (Ezért tartjuk a daganatos betegek esetében az ötéves tünetmentes időszakot meghatározónak, mert ha ezen időn belül nem jelentkezik újabb tumor, akkor nagy valószínűséggel feltételezhető, hogy a műtéti és egyéb kezelések révén valóban sikerült valamennyi tumoros sejtet elpusztítani a szervezetben.) Új daganat esetén néhány eset kivételével áttétről van szó.

A tumortérfogat megkettőződésének ideje utalhat a malignus daganat prognózisára. Régi megfigyelés, hogy a gyorsan növekvő daganatok jobban reagálnak a nem sebészi (pl. kemoterápia) kezelésekre, de gyors kiújulás követi.

Néhány humán tumortérfogat megkettőződésének ideje hetekben:

- Vastagbélrák: 90 (630 nap)
- Emlőrák: 14 (98 nap)
- Tüdő-, gégerák: 11-21 (77-147 nap)
- Lymphoma: 4 (28 nap)
- AML: 60 óra

A daganatsejtek terjedése. A primer daganatból tumorsejtek válnak le és jutnak a közvetlen környezetükbe (invázió). Bekerülhetnek a keringésbe (vér-, nyirok-, liquor), a csatornarendszerekbe (hörgők, húgyutak), a testüregekbe, ahonnan távoli áttéteket adnak.

A nyirokkeringés útján az első drenáló nyirokcsomó „őrszem”-ként (sentinel) viselkedik. Ennek tumoros érintettsége befolyásolja a terápiás döntést. Ismert az úgynevezett „Skipping metastasis” fogalma. Ebben az esetben a tumoros terjedés megkerüli az „őrszemnyirokcsomót”, abban nem található meg, de a távolabbi nyirokláncban jelen van már a tumor.

Metastatizálást befolyásoló tényezők

Az immunrendszer a daganatnövekedést mindkét irányba befolyásolhatja, azaz gátolhatja, de serkentheti is (pl. angiogenezist elősegíti). Klinikai megfigyelés, hogy a kemoterápia eredménye függhet a metastasis lokalizációjától. Ugyancsak tapasztalati információ, hogy az elsődleges tumor műtéti eltávolítása után a metastasisok gyors növekedést mutathatnak, mert az angiogenezist gátló angiosztatint termelését valószínűleg a primer tumor tartja fenn. Ennek eltávolítása után az angiogenezis gátlása csökken, az áttétek progrediálhatnak.

A daganatok epidemiológiája

A daganatok előfordulásának, gyakoriságának, a daganatot okozó vagy a daganatkeletkezésre hajlamosító rizikótényezőknek a szerepét és a prevenció lehetőségét dolgozza fel a statisztikai módszerek segítségével.

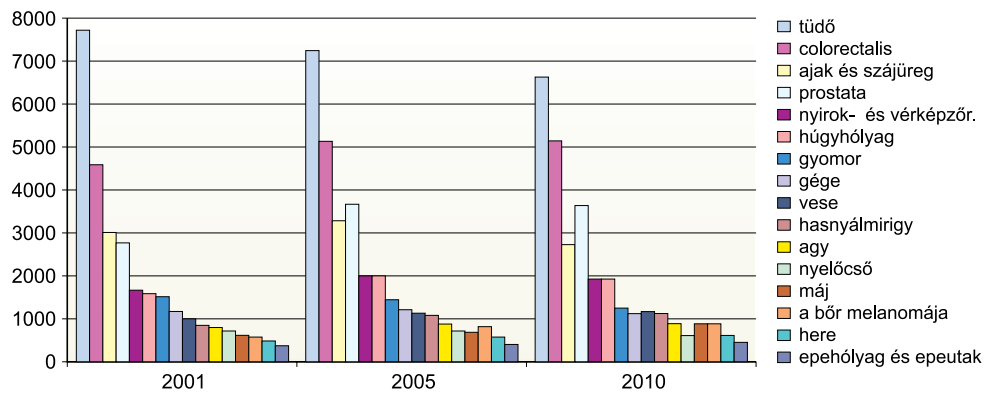
Először is az **életkor**. A daganatos mortalitási mutatók alakulása az életkor függvényében jól követhető. Az adatok azt mutatják, hogy a negyvenéves kortól meredeken emelkedik a halálozási arány. Az ötvenéves populáció esetében kb. 30, míg a nyolcvanéves populáció esetében már 400 ember hal meg egymillió lakos közül daganatos betegségben évente. A görbe azt is szemlélteti, hogy a múlt század elején, amikor a várható életkor csak 40-45 év volt, miért nem volt ekkora jelentősége a daganatos betegségeknek. A civilizáció fejlődése, a várható életkor kitolódása 70-80 évre maga után vonta a daganatos megbetegedések számának gyors emelkedését.

Míg régebben azt mondtuk, és azt is láttuk, hogy a daganatos, rosszindulatú betegségek főleg csak idősebb korban jelentkeznek, manapság sajnos nem ez a tapasztalat. A rákos betegségek előfordulási gyakorisága – hasonlóan az egyéb betegségekéhez, pl. a szív- és érrendszeriekhez, szívinfarktushoz – egyre fiatalabb életkorra tevődik, és persze a fiataloknak, a gyermeknek is vannak típusos daganatformái. A helyzet egyre elszomorítóbb, ezért fontos, hogy korán felismerjük a tüneteket.

A **földrajzi különbségek** is összefüggenek a daganatos gyakorisággal, támpontot adva bizonyos kórerediti tényezőkhöz. Példának okáért az USA-ban 1930 óta negyedére csökkent a gyomorrák gyakorisága, pl. Japánban a vastagbél- és emlőrák gyakorisága alacsony, ez azonban az USA-ba bevándorolt japánoknál növekszik, feltehetően az **étkezési szokások** megváltozása miatt.

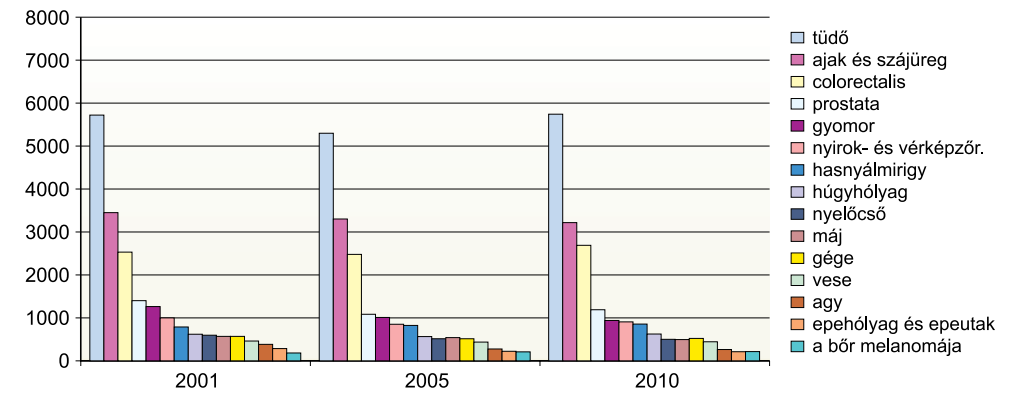
Fontos szerepet töltenek be a **családi tényezők** is. Ismert bizonyos betegségek családi halmozódása, aminek felismerésekor a család szűrése – még tünetmentes esetben is – fontos; sőt, bizonyos szerv eltávolítása is szükségessé válhat, még annak ép állapotában, megelőzve a daganat kialakulását.

Sugárterápia

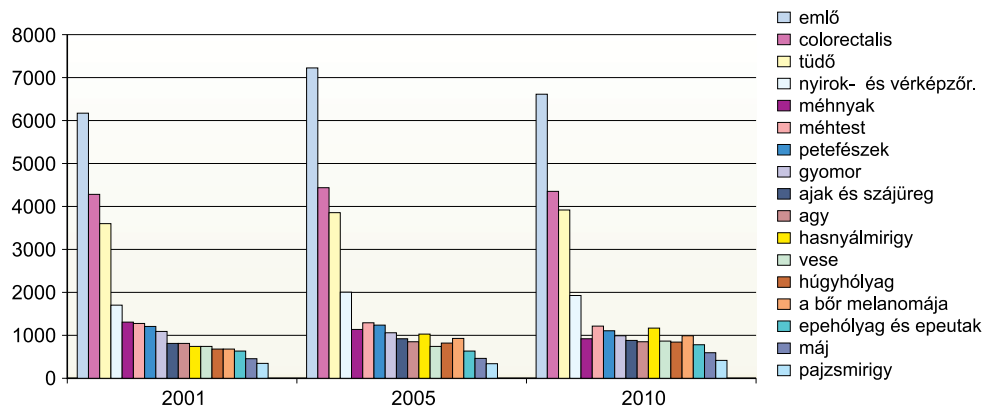


2.1. ábra: A férfi új daganatos betegségek megoszlása év és lokalizáció szerint hazánkban (Nemzeti Rákregiszter, 2011)

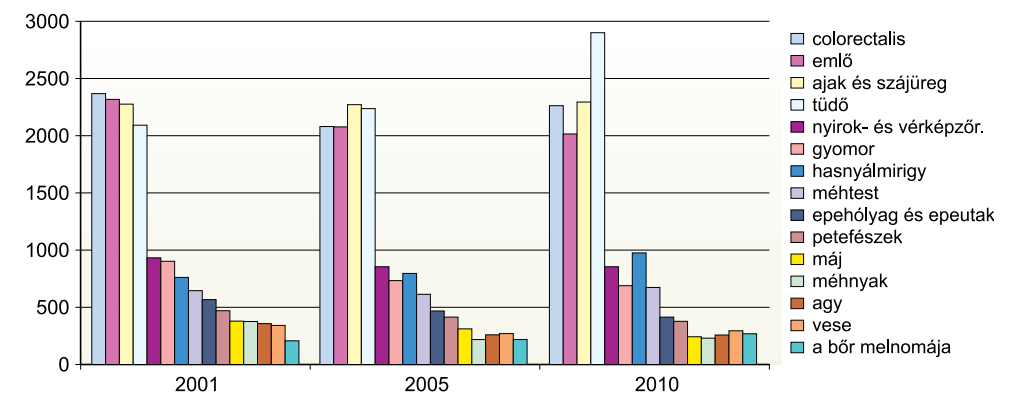
Sugárterápia



2.3. ábra: A férfi daganatos halálozás megoszlása év és lokalizáció szerint hazánkban (Nemzeti Rákregiszter, 2011)



2.2. ábra: A női új daganatos betegségek megoszlása év és lokalizáció szerint hazánkban (Nemzeti Rákregiszter, 2011)



2.4. ábra: A női daganatos halálozás megoszlása év és lokalizáció szerint hazánkban (Nemzeti Rákregiszter, 2011)

Rizikótényezők

Környezetünkben folyamatosan emelkedik a rákkeltő anyagok mennyisége és rohanó, stresszel terhelt életünk, mozgásszegény életmódunk, helytelen táplálkozásunk és számos egyéb tényező is kedvez a daganatok kialakulásának.

A kockázati tényezők hatványozódását jól mutatja az az adat, hogy a fokozottan veszélyes azbeszttel dolgozók körében 16-szorosára nő a tüdőrák kialakulásának valószínűsége, de ha a veszélyeztetett emberek még dohányoznak is, ez mindjárt 600-szorosára ugrik.

Szintén nagyobb kockázatot hordoznak azok, akiknek sejtjeiben már a születés pillanatában jelen van egy-egy adott genetikai hiba. Ma már sok családban jól követhető a daganatos betegség kialakulására való fokozott hajlam. Az ő esetükben különösen fontos, hogy csökkentsék a további genetikai hibák (mutációk) bekövetkezésének az esélyét.

Régóta köztudott, hogy a **napfény** (ultraibolya sugarak) korántsem olyan jótékony hatású, mint ahogy azt sokáig hittük. A gyerekek bőrét pedig még fokozottabban kell óvni, ha nem akarjuk kitenni őket egy későbbi bőrrák veszélyének. A fehér bőrűek kockázata is nagyobb ebben a tekintetben.

Természetes és mesterséges forrásból származó **radioaktív sugárzásnak** egyaránt ki vagyunk téve. A megengedhető egyéni dózis értéke, az orvosi kezelést leszámítva (pl. RTG-CT vizsgálatok, átvilágítás stb.), az egész testet érő sugárzás esetében évi 1 millisievert (mSv). Összehasonlításként: egy mellkasröntgen kb. 0,2 millisievert dózissal terheli meg a szervezetet. A világúrból, kövekből, talajból, növényekből és egyéb természetes forrásokból ered az emberiséget érő sugárzás 87%-a. Gyógyászati eredetű (pl. röntgen- és izotópvizsgálatok) további 11,5%, a maradék pedig nukleáris fegyverkísérletek, radioaktív anyagok bányászata és feldolgozása, az atomerőművek, a magassági repülések nyomán keletkezik. A sugárzás kóros osztódásra készítheti a sejteket, s így rákhoz, vagy az utódokat sújtó genetikai károsodáshoz vezethet. Lehetőségeinkhez mérten kerüljük a világító számlapú fali- és karórákat. Néhány vegyszer, például az **azbeszt** vagy az **urán** többféle rákot okozhat az emberi szervezetben. A szénporban előforduló magas azbeszttartalom belélegzése a bányászoknál tüdőrákhoz vezethet. Az azbesztet azelőtt számos iparágban alkalmazták, előállítás, feldolgozása Magyarországon ma már nem engedélyezett.

Kutatók a húgyhólyagdaganat előidézői közé sorolnak egyes fémeket, például a **nikkelt**, a **krómot** vagy az **alumíniumot**, a gumiiiparban dolgozók pedig lényegesen nagyobb arányban halnak meg gyomor-, bél- és prosztatarákban, mint ahogy régebben feltételezték. Az acélgyártás során felhasznált adalékanyagoknak köszönhetően a koks- és az acélüzemekben dolgozók munkások 7 és félszer gyakrabban betegszenek meg veserákban, mint az átlagember. A szurokkal és aszfalttal dolgozók a **benzo-pirán** hatásának vannak kitéve, mely különösen a száj-, a torok- és a gégerákra való fogékonyság esélyeit növeli.

A préselt farost lemezek és műanyag áruk gyártásához használt ragasztóanyagok összetevője, a **formaldehid**, melyet némelyik üreg- és falszigetelő műanyaghabhoz is alkalmaznak. Gőzei, azon túl, hogy ingerlik a szemet, a torkot és a bőrt, fejfájást, fáradtságérzést és valószínűleg rákot is okoznak. Ezért tanácsos a gyakori szellőztetés, de még inkább a tömör és természetes anyagú termékek előnyben részesítése.

Az **elektromágneses hullámok** hosszú távú hatásait csak mostanában kezdik felismerni. Az elektromágneses mezők zömét ember alkotta berendezések árasztják. Ilyenek például a nagyfeszültségű kábelek, a radar és mikrohullámú kommunikációs rendszerek, a háztartási kábelek és készülékek, a televíziók és számítógépes képernyők. Az esetlegesen kialakuló daganatos megbetegedések mellett fejfájást, émelygést, stresszt, idegrendszeri zavarokat okozhatnak. A nagyfeszültségű vezetékek hatásait nehéz kikerülni, de lakásunkban kapcsoljuk ki a feleslegesen működő elektromos készülékeket. A számítógépeket ma már árnyékolat alkatrészekkel gyártják, de tévézés közben ajánlatos legalább két méterre ülnünk a készüléktől.

A kőzetekben – elsősorban a gránitban – található rádium bomlásával szabadul fel a **radon**. E színtelen, szagtalan radioaktív nemesgáz a padlón és falakon keresztül beszívároghat a lakásokba is. Ha nem szellőztetünk megfelelően (főleg az alagsori lakásokban), ott megreked és felhalmozódik, melynek következménye a légzőszervi betegségek és a tüdőrák. Célszerű a radonos területeken álló házak padlóját, falait, cső- és vízvezetékrendszerét szigetelni.

Köztudott, hogy az arra érzékenyeknél allergia, bőrpír, viszketés alakulhat ki a különféle kozmetikai és **tisztálkodó szerektől**. Egyesek szerint bizonyos hajfestékek rákkeltő anyagokat is tartalmaznak, bár ez nem bizonyított. A legjobb, ha növényi alapanyagú készítményeket vásárolunk.

Vizeink egyik legfőbb szennyezési forrása a **nitrogéntartalmú műtrágyák** bemosódása. A vízbe kerülő nitrátok a szervezetben másfajta vegyületekké alakulva csökkentik a vér oxigéntartalmát, és ez a csecsemők számára még veszélyesebb, különösen, ha azt is figyelembe vesszük, hogy ezen a vízforralás sem segít. Tavainkat, folyóinkat, ivóvizeinket veszélyeztetik továbbá a rovarirtó szerek, a mezőgazdasági silózás és trágyázás, a foszfátos mosóporok, ill. olyan ipari salakanyagok, mint a vegyipar és a papíripar melléktermékként képződő **dioxin**. A **dioxin** akár kis mennyiségben is bőrbetegségeket, illetve vetélést, fejlődési rendellenességeket és rákot okozhat.

A légszennyezés a légzőszervi megbetegedések egyik fő okozója. Az ipar, a közlekedés, az erőművek, a repülőgépek vagy az aeroszolok által a levegőbe juttatott kémiai anyagok egy részéről csak feltételezhető, más anyagokról viszont bizonyított, hogy rákot okoznak. A rovarirtó szerek és a műtrágyák is olyan anyagokat bocsátanak a levegőbe, amelyek mérgeznek embert és állatot egyaránt.

Elsősorban az aeroszolos palackok hajtógázaként, vagy pl. a habszivacs csomagolóanyagok gyártásakor a felső légkörbe kerülő klórozott-fluorozott szénhidrogének, azaz a **freonok** felelősek az ózonréteg pusztulásáért. A freon éghetetlen, nem mérgező gáz, közvetve viszont, a fenti módon, hozzájárul a bőrrák terjedéséhez. A nagymértékű ipari környezetszennyezés ellen ugyan nem sokat tehetünk, de „ózonbarát” termékek vásárlásával, szén- és motorbenzin-fogyasztásunk csökkentésével hozzájárulhatunk környezetünk kíméléséhez.

Fa és szén elégetésekor többféle káros anyag is keletkezik, a **fa füstje** pedig különféle rákkeltő égéstermékeket is tartalmaz. Ha otthonunkban nyílt tüzet használunk, ellenőriztessük rendszeresen a kéményeket, szellőztessünk, hogy ne kerüljön vissza a füst a lakásba. Részesítsük előnyben a zárt kályhákat, ezek sokkal biztonságosabbak.

Szólnunk kell még egyes betegségekről vagy szindrómákról is, melyek rákmegelőző állapotot jelentenek, mivel hosszabb-rövidebb idő után igazoltan rákos betegség alakul ki belőlük.

Ebbe a csoportba tartoznak bizonyos fertőző ágensek, környezeti hatások (kémiai ágensek, sugárzások), és immunológiai betegségek (pl. Peutz–Jeghers-szindróma, Cowden-szindróma). A fertőző ágensek közül legismertebb a **papilloma vírus**, mely összefüggésbe hozható a méhnyakrákkal; vagy pl. a fertőző májgyulladás B vírusa, mely májrákot okozhat.

A daganatos megbetegedés korai felismerésének legfontosabb eszközei az önvizsgálat, valamint az újra szélesebb körben bevezetett szűrővizsgálatok. Ezek révén a daganat okozta halálozás csökkenthető, a daganat korábban ismerhető fel, javulhat a kezelés hatékonysága, összességében a túlélési, gyógyulási esélyek. /1/

A daganatok osztályozásának standardizálása

1. „A daganatok nemzetközi osztályozása lokalizáció, típus – „BNO” szervi megjelenés szerinti besorolást ad.
2. „A daganatok szövettani osztályozása” kórszövettani megkülönböztetést mutat, aszerint, hogy a daganat melyik ép alapszövet elfajulása.
3. „A daganatok **TNM** osztályozása” a kiterjedést jelzi:
A daganatok stádiumát az úgynevezett TNM-rendszer szerint határozzák meg.
 - **T** jelöli a tumor (daganat) méretét. Az osztályozás az adott szervben található elsődleges (primer) daganat méretétől, elhelyezkedésétől és kiterjedésétől függően T1 a korai, T4 pedig a nagy kiterjedésű vagy életfontos ép struktúrát befogó tumor.
 - **N** státusz a nyirokcsomóáttétekre vonatkozó adat. N0 ha nincs nyirokátvét, N1 a legközelebbi, úgynevezett. regionális, N3 a több lépcsővel távolabbi nyirokrégió érintettségét jelöli.
 - **M** a metastázis (áttét) szó rövidítése; M0 esetén nincs távoli áttét, az M1 pedig távoli áttét meglétét jelenti.
4. TNM alapján **stádiumbeosztást** is használunk 0-IV-ig. Az egyes stádiumok azonos kockázati csoportokat és egyúttal terápiás lehetőségeket is jelölnek. Pl. korai T1 daganat nem magas kockázatú, még N1 regionális nyirokcsomó áttéttel is csak II. stádiumú, de ha már távoli áttéttel (M1) is jár, akkor a legkockázatosabb IV. stádiumba sorolandó.

Eltérő stádiumelnevezések:

- Clark-féle és Breslow-féle beosztást használnak a melanoma malignum esetében
- Duke-féle stádium a vastagbélráknál

- Ann-Arbor beosztás a Hodgkin-lymphománál
- Rai-féle beosztás a CLL-nél

A szövettani differenciáltság foka a Grade (érettől a differenciálatlanig vagy anaplasticusig).

Általános daganatos tünetek

Sajnos a legtöbb daganatos betegség elég alattomosan fejlődik ki és terjed szét a szervezetben. Ez azonban a rendszeres önvizsgálattal és a szűrővizsgálatokon való megjelenéssel gyakran kikerülhető, ugyanis a minél korábbi felismerés nagyobb gyógyulási esélyeket is jelent.

Sokszor azonban elég jellegtelen, általános tüneteket észlelhetünk már, de mégsem tulajdonítunk nekik jelentőséget. Nehéz is a határt ilyenkor meghúzni, hiszen sokszor érzünk olyan heves, ijesztő tüneteket, melyek banális betegséget, elváltozást jeleznek, ugyanakkor az enyhe tünetre nem figyelünk.

Az alábbi tünetek meglete keltheti fel a gyanúkat: állandó fáradtság, indokolatlan testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, indokolatlan láz, vérköpés, székelési szokások megváltozása, fájdalom, tartós köhögés, rekedtség; bőrön levő elváltozások (anyajegy, szemölcs) megváltozása, növekedése, kifehélyesedése; nem gyógyuló fekélyek, bőrelváltozások; valamint tapintható új, eddig nem észlelt „göbök” a test bármely részén (emlők, nyirokcsomók stb.).

Diagnosztikus teendők

A daganat kezelését lehetőség szerint nem szabad egyértelmű szövettani kórisme nélkül megkezdeni. Az anyagvétel többféle módon történhet:

- **exfoliatív cytologia:** testnedvek, váladékok mikroszkópos vizsgálatával ezekben levált, lesodródott daganatsejtek mutathatók ki (pl.: köpet – tüdőrák, vizelet – hólyagrák, liquor – agydaganat vagy áttét stb.).
- **aspirációs cytologia:** emlő, nyirokcsomó, pajzsmirigy, máj, testüregek, hasnyálmirigy, tüdő, nyálmirigy stb. daganatra gyanús részből vékony tűn keresztül kiszívott anyag mikroszkópos vizsgálata jó hatásfokkal vezethet diagnózishoz.
- **biopsziával** (sebészi vagy egyéb mechanikus eszközzel) kimetszett szövetdarab a daganat szövettani típusának meghatározásához szinte mindig alkalmas.

A patológiai stádiumbeosztás segít a kezelési mód kiválasztásában és a kórjósolat megítélésében; ehhez azonban további vizsgálatok is szükségesek: az egyszerű tapintástól kezdve a vérvételen keresztül (tumormarkerek) a vizelet-, röntgen-, ultrahang-, CT-, MRI- PET- és izotópvizsgálatokig.

- **Tumormarkerek** olyan anyagok (fehérjék, antigének, hormonok), amelyek bizonyos daganatos betegségek fennállásakor a normálnál nagyobb értéket mutatnak a vérben, a vizeletben vagy testszövetmintákban. Fontos, hogy a tumormarkerek döntő többsége nem specifikus egy adott daganatra. Ez azt jelenti, hogy: (a) nem daganatos betegséghez is társulhat markerszint-emelkedés; (b) nem minden daganat marker pozitív, tehát a negatív eredmény nem zárja ki biztonsággal a daganat jelenlétét (de a nagyon magas érték gyakorlatilag igazolja azt); illetve (c) ugyanannak a markernek a szintje többféle daganat jelenlétében is emelkedhet, tehát az emelkedett markerszint ismeretében sem tudjuk biztosan megmondani, hogy a háttérben milyen daganat áll.

Daganatterápia

A legtöbb daganatos beteg kétségkívül a sebészi beavatkozástól gyógyul meg, de a sebészet lehetőségei a többszörös vagy a szervhatárokat nem respektáló daganatok esetén igencsak végesek. Ez a korlát is ösztökélte a daganatgyógyítás két másik nagy válfajának a szisztémás (kemo, immun, biológia stb.) és a sugárterápia cfejlődését. A három modalitás együttes, esetenként komplex alkalmazásával az összes rosszindulatú daganat közel 60%-a meggyógyítható, míg a többi esetben is hosszas daganatmentes túlélés biztosítható.

A **kezelések fő lépéseit** onkológiai bizottságok döntenek el. A bizottságokat („onko-team”) alkotja a beteg kezelő orvosa (klinikus), onkológiai sebészetben járatos sebész, klinikai onkológus, sugárterapeuta, patológus, képalkotó diagnosztika.

A fentebb részletezett vizsgálatok alapján felállított stádiumot figyelembe véve, a nemzetközileg kiadott protokollokban megfelelően alakítják ki a terápiás tervet.

Természetesen figyelembe kell venni betegnek általános fizikai állapotát és egyéb kísérőbetegségeit.

A beteget a kezelések várható eredményéről, mellékhatásairól, esetleges hatástalanságáról fel kell világosítani, majd írásbeli beleegyezését kell rögzíteni.

A kezelések egyéb elnevezései (időzítés, illetve terápiás célzat alapján):

- *Kuratív kezelések:* ha az eredmény a teljes tumormentességet adhatja
- *Palliatív kezelések:* tünetek csökkentésére szolgálnak
- *Preoperatív (neoadjuvans) kezelések:* célja a tumor megkisebbitése /down staging/ és a daganatsejtek életképességének csökkentése /devitalizáció/, a műtéti eltávolítás elősegítése céljából
- *Postoperatív (adjuvans) kezelések:* alkalmazását a tumor stádiuma, szövettani differenciáltsága, a sebészi szél érintettsége határozza meg. Célja a kiújulás esélyének csökkentése, helyileg sugárkezeléssel, távoli szóródás megelőzésére kemoterápiával.

- *Primer (definitív) kezelések:* inoperabilis vagy inrezekeabilis daganatok esetében alkalmazott kezelések: irradiáció, kemoterápia, hormonkezelés, illetve ezek kombinációja.

Sebészi kezelések

Onkológiai sebészet alapfogalmai

- *Radikális műtéttől* elvárható, hogy kuratív legyen, azaz a beteg daganatmentessé váljon. Ez azonban néha csak a betegkövetés során igazolódik: ha 5 éven belül sem helyi, sem távoli kiújulás nincs, akkor a műtét kuratív volt.
- *Lokális inoperabilitás:* („irrezekeabilitás”) amikor sebésztechnikailag nem lehet a daganatot eltávolítani helyi összenövések, életfontos struktúrákra való terjedés miatt.
- *Általános inoperabilitás:* amikor a beteg egyéb betegségei miatt nem altatható vagy nem műthető.
- *Onkológiai inoperabilitás:* a tumor eltávolítható ugyan, de a beteg nem gyógyítható sebészi módszerrel pl. távoli áttétei miatt.
- *Inkurabilitás:* a betegség nem csak sebészi, de egyéb kezeléssel sem gyógyítható.
- *Palliatív műtét:* a betegség gyógyítására nincs lehetőség, de a beteg életének meghosszabbítására, egyes szövödmények kivédésére, az életminőség javítására van lehetőség a tumor megkisebbitése vagy eltávolítása révén.

A sebészi tevékenységet is a „cost-benefit” mérlegelése szabja meg. A csonkolás mértéke nem lehet aránytalanul nagyobb, mint a betegség okozta ártalom és veszély.

Gyógyszeres kezelés

Citosztatikumok: azok a gyógyszerek, amelyek megfelelő koncentrációban gátolják a sejtszaporodást a tumorban, de a szervezet állandóan osztódó, megújuló, egészséges szöveteiben is. Hatékonyaságukat befolyásolják az egészséges szervek károsodása, és a rezisztencia kifejlődése. Míg jelenleg a mellékhatások már jól kezelhetők, nagyobb problémát a daganatos sejtek gyógyszerrezisztenciája jelenti.

Kezelési formák a komplex daganatterápia részeként:

- Adjuvans kemoterápia: „járulékos” kezelés valamely helyi daganatgyógyító eljárás (műtét, besugárzás) eredményének bebiztosítására.
- Neoadjuvans kemoterápia: tumorkisebbités, szóródásmegelőzés helyi kezelés előtt.
- Regionális kemoterápia: szelektív intraarterialis, intrathecalis, intraperitonealis, intrapleura-

lis, intraportalis módszerekkel a daganat által megtámadott szerv közelébe nagy koncentrációt elérve lehet citosztatikumot juttatni.

Hormonterápia

A hormonfüggő daganatok növekedésének gátlása a célja ezeknek a kezeléseknél.

Mechanizmusai:

- a hormonok bioszintézisének, illetve szekréciójának gátlása
- a hormon receptorok blokkolása
- a hormonok intracelluláris hatásának felfüggesztése

Antiösztrogének: oestrogen receptorok elfoglalása

Aromatázgátlók: oestrogen bioszintézisének gátlása

Antiandrogének: tesztoszteron antagonisták

GnRH és analógjai: az ösztradiol és a tesztoszteron termelését a hypothalamus–hypophysis tengelynél gátolja.

Citokinek

A citokinek glycoproteinek, amelyek a sejtek növekedését és differenciálódását befolyásoló hatással rendelkeznek, így például a vérképző rendszeren belül: vérszélképzés, immunológiai védekező funkciók stb.

- Interferonok /alfa, béta, gamma, omega/ fő hatása az antivirális hatás, sejtproliferáció csökkentés, immunstimuláló.
- Az alfa IF terápiás felhasználása elsősorban a myeloma multiplex, a lymphomák bizonyos fajtái, metastatikus melanoma és vesedaganat kezelésekor jön szóba.
- Interleukin: aktiválja a T lymphocytákat. Elsősorban melanoma és a vesedaganatok kezelésében jön számításba.

Monoclonalis antitestek

Mint a célzott daganatterápia eszközei, ma már a klinikai gyakorlatban alkalmazásra kerültek. A célzást a daganatsejt felszínén asszociált antigénjei teszik lehetővé. Ilyen lehetőségek pl.:

- Sejtfelszíni növekedési faktorok (EGFR): gátlása ígéretes daganatellenes kezelés bizonyos daganatféléseknél (lymphoma, emlő, colorectalis, nem kissejtes tüdőrák.)
- Tumornekrózis-faktor (TNF): regionális kezelésre toxicitása miatt csak korlátozottan alkalmas.

- A myelopoiesis növekedési faktorai = kolóniastimuláló faktorok a kemoterápiás szerek vérképrontó hatásának ellensúlyozására.

A gyógyszeres terápia hatékonyságának lemerése

- *Teljes (komplett) hatás /CR/:* a tumor jelenlétére utaló jelek teljes hiánya legalább 4 hétig.
- *Részleges (parcialis) hatás /PR/:* a tumor térfogata felére csökken legalább 4 hét időtartamra.
- *Stabilizálódás (stable disease) /SD/:* a tumor térfogatának csökkenése nem éri el az 50%-ot, vagy 8 hét alatt nem nő tömegének 20%-ánál többel.
- *Progresszió/relapsus /PD/:* a tumor térfogatának a növekedése meghaladja a 20%-ot, vagy új laesio jelenik meg.

Sugárterápia

A sugárterápia a sebészethez hasonlóan helyi kezelési módszer. Alapja a sugárzás energiájának a céltérfogatba (= többnyire a daganatba) juttatása. Energia = munkavégző képesség. A „munka” lehet *fizikai*: pl. ionizálás, amikor egy ionkamrába zárt semleges – elektromosságot nem vezető – gázt a sugárenergia ionizál, azaz elektromosan vezetővé tesz, lehet *kémiai*: pl. a rtg film emulziójában keltett kémiai változások sötétedést okoznak az elnyelt energia nagyságának függvényében, és lehet *biológiai*: élő sejtek elpusztítása.

Ez utóbbi lehetőleg a kóros sejtekre kell, hogy korlátozódjék, azaz **a sugárterápia célja a szelektív sejtpusztítás.**

A sugárzás kétféle úton pusztíthatja a sejteket. Egyrészt közvetlenül károsítja a DNS-t (**direkt találat**) azonnali sejthalált, de legalább is továbbszaporodási képtelenséget okozva.

Ennek az esélye a kórosan szaporodó sejtben éppen kettőzödő DNS miatt nagyobb, de még valószínűbb, hogy a sejtöreg nagyszét kitevő vízmolekulák nyelik el az energiát, nagyon reaktív hydroxyl-, peroxid- és szabad oxigén gyökök szabadulnak fel („**aktív víz**”), melyek károsítják a sejtanyagcserét. A késleltetett sejthalál 70%-áért ez a hatás felelős.

A daganatsejtek sugárérzékenységét szövettani típusuk, szaporodási aktivitásuk, oxigenizáltságuk (= vérellátottság) adja meg elsősorban, pl. a glioblastoma sokkal rezisztensebb, mint a myelomasejtek. Az ép szöveti sejtek kettőzödési ideje sokkal hosszabb, kevesebb köztük az irradiáció ideje alatt éppen szaporodó – azaz sugárérzékeny – de ez önmagában kevés **a kizárólag daganatra ható szelektív sejtpusztítás** követelményének teljesítéséhez.

A sugárterápia lehetőségei a szelektivitás fokozására:

1. Az energia céltérfogatba juttatásának megválasztása (= „célzás”)

2. Dozírozás (= az energia adagolása)
3. Protrahálás (= „elnyújtás”: egy kezelés időbelisége, intenzitása)

Ad 1. A sugárzás energiájának célba juttatásához ki kell választanunk

- a) a sugárforrást, annak sugárminőségét és a besugárzási módszert
 - Meg kell határozni a céltérfogat elhelyezkedését a betegben.
- b) lokalizáció, (betegrögzítés, jelölés, képpalkotás)
 - El kell készíteni a „céltáblát”.
- c) besugárzástervezés
 - A besugárzási tervet adaptálni kell a betegre.
- d) szimuláció
 - A kezelés előtt ellenőrizni kell a „célzás” helyességét.
- e) verifikáció
 - És végre kell hajtani a kezelést.
- f) terápia

1.a) **BESUGÁRZÁSI MÓDSZEREK.** A sugárterápia két alapvető módszere a teleterápia (távolbesugárzás) és a brachyterápia (közelbesugárzás).

Teleterápiánál a sugárforrás a beteg testétől 20-100 cm távolságra van és a besugárzás a bőrön keresztül éri el a céltérfogatot.

Sugárforrásai:

- RTG terápiás készülékek
- Részecskegyorsítók:
 - Elektrongyorsító: Lineáris Akcelerátor a leggyakrabban használt sugárforrás
 - Nehézrészecske gyorsítók: Neutron, Proton, Ciklotronok stb.
- Izotópos távolbesugárzók:
 - Kobalt ágyú: széles körben elterjedt
 - Cézium ágyú: már nem használatos

Sugárminőségei:

- Orthovoltos rtg sugárzás
- Co⁶⁰ gamma sugárzás
- Nagyenergiájú foton sugárzás
- Elektron (β) sugár
- Nehézion sugárzások

Brachyterápiánál a sugárforrásként használt kisméretű izotóp készítmények közvetlenül a beteg bőrén, testüregébe helyezve vagy tűzdeléssel a szövetei közé juttatva adják le általában 0,5- 5 cm szöveti mélységre a kívánt dózist.

Sugárforrásai: mesterséges izotópok.

Sugárminősége: a legtöbb használatos izotóp gamma sugárzó, kevés szórt elektron sugárzást bocsájt ki, de vannak neutron sugárzó izotópok is (pl.: Californium).

1.b) **LOKALIZÁCIÓ.** A sugárkezelésre kerülő beteg daganatának elhelyezkedéséről, kiterjedéséről a megelőző diagnosztikus vizsgálatainak ugyan információt, de ez a pontos „célzashoz” nem mindig elégséges. Főleg **teleterápiánál** – ahol a kezeléseket beállítása a bőrön ejtett jelölések alapján történik – elengedhetetlen a **kezelési testhelyzetben végzett szept-képpalkotó vizsgálat** („lokalizációs” vagy „topometriás” CT, MR, PET-CT). A kezelési testhelyzetnek a beteg számára kényelmesnek, a kezelőszemélyzetnek pedig nap, mint nap reprodukálhatónak kell lennie, ezt gyakran betegrögzítő eszközök használatával biztosítják.

1.c) **BESUGÁRZÁSTERVEZÉS.** A kezelési testhelyzetben (betegrögzítővel együtt) a bőrön vagy a rögzítőn ejtett jelekhez viszonyítva készített szept-képpalkotás adatai a besugárzástervező rendszerbe kerülnek, ahol a kezelőorvos által meghatározott céltérfogatra, adott sugárforrásra, sugárminőségre és dozírozásra a sugárfizikusok tervet készítenek: milyen irányokból, mekkora mezőkből stb. lehet a daganatot besugározni, hogy benne a dóziseloszlás egyenletes legyen, és a környező ép szövetek a lehető legkevesebb sugárterhelést kapják.

1.d) **SZIMULÁCIÓ.** Az elkészült besugárzási tervet a betegre „át kell vinni”. Ez vagy a sugárforrással azonos berendezésű – de nem terápiás, hanem diagnosztikus sugárminőséggel működő – átvilágító berendezéssel (úgynevezett terápiás szimulátor) lehetséges, vagy újabban a lokalizációs CT-géppel számítógépes eljárással (virtuális szimuláció).

1.e) **VERIFIKÁCIÓ.** A sugárforrás alatt fekvő betegnél is meg kell győződni arról, hogy maga a kezelés pontosan az előírtak szerint történik-e. A terápiás sugárminőséggel speciális filmre készített úgynevezett verifikációs felvétel ugyan nem részletgazdag, de jó tájékozódást nyújt. A modern lineáris gyorsítók már elektronikus mezőellenőrző egységgel is fel vannak szerelve, így a kezeléseket alatt is kontrollálható a precizitás.

1.f) **KEZELÉS.** Az 1.a) pontban említett besugárzási módszerek valamelyikének végrehajtása az adott betegre adott időpontban, terápiás hatás elérése céljából megfelelő mennyiségű sugárenergia megfelelő helyre juttatásával.

Ad 2. Dozírozás: a sugárenergia adagolása, ha lehet, még a gyógyszeradagolásnál is nagyobb körültekintést igényel, mert a daganatos sejtek pusztítása mellett lehetőséget kell adnia az ép szöveteknek az óhatatlan kisfokú sugársérülések kiheverésére.

- a) *Dózisfogalmak*: a szövetekben **elnyelt energia egysége a Gray**, jele: **Gy**, ami egy kg-nyi tömegben végzett egy Joule munkának felel meg

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule} / \text{kg}$$

Az egész besugárzott testtérfogaton belül természetesen a daganat által elnyelt energia, a **góc-dózis** határozza meg a terápiás hatást. A sugárkezelési sorozat alatt az egyes sugáradagok (= frakciók) – napi gócdózisok – megnevezése: **frakciódózis**. Az ezekből a kezelési sorozat végére összeadódó mennyiség az **összgócdózis**. De az adagok mennyisége mellett az adagolás időbelisége is fontos tényező:

- b) Frakcionálási sémák

1. NORMÁL frakcionálás: napi **2 Gy frakciódózis, heti 5 nap**. Ez megfelelő daganatpusztító hatású és az ép szöveti regenerációnak is jó esélyt ad.
2. HIPO frakcionálás: **3-5 Gy hetente 2-3 alkalommal**: erősebb daganatpusztítást, de több mellékhatást okoz, rendszerint palliációra használjuk, kevesebb betegmozgatással jár.
3. HIPER frakcionálás: **0,8-1,5 Gy naponta 2-3-szor, heti 5 nap**. A gyorsan kettőződő daganatok napi többszöri kis dózissal jól pusztulnak, de a normál szöveti reakció is erősebb.
4. AKCELERÁLT frakcionálás: **0,6-1,0 Gy 6-8 óránként folyamatosan**, éjjel-nappal, hétvégén is. Agresszív, hypoxiás daganatok hatásos kezelési módja, de az erős mellékhatások lehetővé teszik csökkentésére fel kell készülni.

Ad 3. Protrahálás: az ép és kóros szövetek sugárérzékenységi különbségét fokozó fizikai módszer, az egyes frakciók időbeni elnyújtását jelenti. Főleg a brachyterápiában van jelentősége. Az alkalmazott sugárforrás „aktivitása” határozza meg, azaz, hogy a szándékolt energia mennyiséget az adott szöveti mélységre a sugárforrás mennyi idő alatt közli. A „lassú” kezeléseknél kevesebb a mellékhatása (egy régi rádium-tűzdeléses kezelés akár napokig tartott), de a betegnek kényelmetlen. Egy mai modern brachyterápiás frakció percekig tart, de általában többször kell ismétetni a kívánt összdózis eléréséig.

Céltérfogat-definíciók

Az ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) ICRU Report, Recommendation No. 50 és 62 [6,7] alapján a modern 3D alapú sugárterápiában a tervezési térfogat (PTV – planning target volume – tehát az a terület, térfogat, amit kezelésben részesítünk) meghatározásánál a beteg kezelés alatti mozgása, beállítási bizonytalanságokból, a szervmozgásból, a légző mozgásból és az egyéb faktorokból (pl. szívverés) adódó bizonytalanságokat is figyelembe

kell venni. Ez a kérdés a nagy pontosságú kezeléseknél (extracranialis stereotaxia, IMRT, IGRT) különösen fontos jelentőséggel bír. A túlságosan nagyra vett térfogat fölösleges megterhelést jelent a beteg számára – főleg kombinált modalitás esetén jelenthet magasabb toxicitási rátát, az alábecsült térfogat pedig a lokális kontroll elvesztését, a terápia sikerét veszélyezteti.

Definíció szerint a tervezési céltérfogat (PTV – planning target volume) meghatározása több faktorból áll össze:

- **GTV (gross tumor volume):** a GTV a makroszkóposan képkeltető vizsgálattal kimutatható primer daganatot és az esetlegesen megjelenő áttétes nyirokcsomókat (GTV-N: nodal gross tumor volume), illetve egyéb áttéteket jelenti az ICRU 50- ICRU 62 definíciója alapján. A GTV meghatározásában az alkalmazott képkeltető modalitás rendkívül fontos, nagyban befolyásolja a daganat kiterjedésének meghatározásában és az elégtelen vizsgálat a GTV definiálásának hibájához, ezáltal a kezelés hatékonyságának bizonytalanságához vezet. A GTV-ben egyetlen lehet a daganatsejtek denzitása, kontrasztfelvétele, más és más területeket definiálhatunk CT, MR modalitáson. Napjainkban a GTV definíciója mellett bevezették a **BTV** (biological target volume- biológiai céltérfogat) definícióját is. A metszet képkeltető vizsgálatok (CT, MR) mellett a metabolikus folyamatokat feltérképező funkcionális kombinált képkeltést (PET-CT, SPECT-CT) is alkalmazzák a besugárzástervezéshez.
- **CTV (clinical target volume):** a CTV definíció szerint azt a GTV körüli térfogatot jelenti, amely térfogatban feltételezhető, hogy mikroszkopikus daganatsejtek találhatóak. A CTV alatt értjük a GTV környéki lágy szöveteket, a közeli nyirokcsomókat, illetve a tumorból a környezetébe drenáló nyirokerekreket is. A CTV-nek, tekintettel arra, hogy élő malignus struktúrákat nagy valószínűséggel tartalmaz, a GTV-re kiírt dózist kell (HR-CTV- high risk CTV: az a terület, ahol nagy valószínűséggel jelen van a tumor) elérnie. A csupán mikroszkopikus méretű daganatos góccok jelenléte miatt a CTV ezen területe (LR-CTV: low risk, CTV: alacsony kockázatú terület) megfelelő ellátása a GTV-re előírt dózisonál kisebb dózist igényel.
- **PTV (planning target volume):** a PTV geometriai fogalom és magában foglalja a GTV-t, a CTV-t, a szervek belső elmozdulásából (IM – internal margin) és a naponkénti beállítási pontatlanságából (SM set-up margin) eredő hibák kiküszöbölésére szolgáló biztonsági zónát. A szervek belső elmozdulásából adódó céltérfogat az internal target volume (ITV), amely a CTV és az IM által körbehatárolt térfogatnak felel meg. Ha az ITV-hez hozzáadjuk a napi beállítási pontatlanságokból adódó margót (SM), akkor kapjuk meg a tervezési térfogatot (PTV).
- **OAR (organs at risk):** a kezelés megtervezésekor nem csupán a kezelendő céltérfogatok, hanem a védendő szervek (organs at risk) meghatározására is szükség van. Ezek a szervek, szövetek az adott kezelési régióra jellemzőek, meghatározásuk és a rájuk jellemző dózismegkötések protokollárisan szabályozottak. Az OAR meghatározásánál sem feledkezhetünk meg a PTV-nél tárgyalt bizonytalanságok figyelembe vételéről!!!

A PTV definiálása természetesen nem egyszerűen a fent vázolt „képlet” alapján történik. Mindig határt szab a normál szöveti terhelés a térfogat kiterjesztésének, nem növelhető tetszőlegesen a besugárzott térfogat az ép szövetek károsodása miatt.

A sugárterápia indikációi és kontraindikációi

a) *Indikációk:*

Egyedüli a sugárterápia indikációja, ha önmagában ezzel a beteg meggyógyítható, vagy más onkoterápiára nem alkalmas.

Kombinációban: gyakrabban alkalmazzuk, hogy a terápiás módszerek hatása összeadódjék. **Sebészettel**, műtét előtt (preoperatív), hogy kedvezőbb műtéti lehetőségeket teremtsünk, műtét után (postoperatív), hogy a helyi daganatkiújulás esélyét csökkentsük. **Kemoterápiával:** hogy a két nem-sebészi onkoterápia, a helyi besugárzás és a szisztémás kemoterápia hatása egymást erősítse.

A sugárkezelés várható eredménye alapján az indikáció lehet:

- A) **Kuratív:** amikor a kitűzött cél a beteg teljes gyógyulása,
- B) **Palliatív:** ha célunk csak a beteg minél hosszabb tünetmentessége lehet, és
- C) **Tüneti:** ha csak egy adott tünet (fájdalom, kompresszió stb.) elmulasztására, életminőség javításra van lehetőségünk.

b) *Kontraindikációk:*

Abszolút kontraindikált a sugárkezelés:

- aktív gyulladásos folyamat
- ellátatlan távoli áttét
- többszörös aprógócós daganat esetén,
- rossz általános állapotú betegnél
- rossz vérkép esetén (Hgb > 100, FVS > 3,0, Thrombocyta > 100 G/l)
- a sugárterápiás kezelési teshelyzet tartásának akadályozottságakor

Relatív kontraindikációt képez:

- vérzés
- fistula
- beolvadás, felritkulás a sugárterápiás célvolumenben

Radiokemoterápia: A gyógyszeres és sugárkezelés együttes alkalmazása azt a célt szolgálja, hogy javítsa a helyi sugárkezelés eredményeit és segítse a szisztémás megbetegedés kezelését. Cél a két nem-sebészi onkoterápiás módszer hatásának összeadódása, a mellékhatások összegződésé-

nek lehető elkerülése. Ezt az erre alkalmas betegek gondos kiválasztásával, a várható mellékhatások megelőzésével és a két modalitás időbeni és dóziszbeli megosztásával lehet elérni.

- **Szekvenciális** a radiokemoterápia, ha a két-három teljes dózisz kemoterápia után sugárkezelési sorozat, majd ismét két-három kemoterápia következik. Előnye: a mellékhatások nem adódnak össze. Hátránya: a sugárterápia alatt és az azt megelőző és követő 3-3 hetes terápiás szünetben a metastatizálódás kockázata fokozódik.
- **Szinkron** kemoradioterápia: a teljes dózisz sugárkezelés alatt gyakoribb, de kisebb dózisz kemoterápia, melynek kisebb a daganatpusztító, de nagyobb a sugárérzékenyítő hatása.
- **Alternáló** (=váltakozó) kemoradioterápia: a normál adagolású kemoterápiák közötti 3-4 hetes szünetekben rövid – kisebb összdózisú sugárterápiás kezelési sorozatok. Előnye: kedvezőbb mellékhatásprofil, hátránya: kisebb helyi tumorválasz
- **Konkurens** kemoradioterápia: együtt kezdett, teljes dóziszban és normál adagolási ritmusban adott kezelés mindkét modalitásra nézve. Előnye: kiváló helyi és szisztémás tumor-ellenes hatás, hátránya a mellékhatások összeadódásának fokozott kockázata.

A radiokemoterápiát leggyakrabban az alábbi daganatok kezelésére használják:

- végbélrák
- méhnyakrák
- hasnyálmirigy-rák
- húgyhólyagrák
- nyelőcsőrak
- tüdőrák (kissejtes és nem kissejtes)
- fej-nyaki rákok

A komplex kezelés indikációi a fenti daganatfélésekben lehetnek definitívek, azaz egyedüli gyógyító eljárások, preoperatívák, vagyis neoadjuvánsak az operációt előkészítendő, és egyes esetekben postoperatívák: adjuvánsak a műtéti eredmény bebiztosítására.

A sugárkezelés eredményének lemérése

- a) **Helyi válasz:** a daganat a sugárkezelés befejezése után 3-4 hónapon belül teljesen eltűnhet: komplett remisszió (CR), térfogata legalább 50%-kal csökkenhet: parciális remisszió (PR) térfogata nem változott: (no change: NC) vagy növekedhetett (PD: progressive disease).
- b) **Túlélés:** a teljes túlélést a kezelés megkezdésétől számítjuk, a daganatmentes túlélés a kiújulásig vagy áttétképződésig tart, a daganatspecifikus túlélést az azonos korú, nemű, de nem daganatos beteg várható túlélésének %-ában adjuk meg. A tünet- és mellékhatásmentes túlélés az igazán fontos mérce, amely alatt a beteg sem a daganatától, sem a kezelésekké mellékhatásaitól nem szenved.

A sugárkezelés mellékhatásai

Aszerint, hogy mikor és hol alakul ki, a sugárkezelés mellékhatása lehet korai, késői, helyi és általános.

- Korai helyi mellékhatások a kezelés alatt az ép szövetekben (bőr, nyálkahártyák stb.) fellépő gyulladásos jelenségek: bőrpír, égő, majd száraz nyálkahártyák stb.
- Korai általános mellékhatás, az úgynevezett „röntgen csömör” a modern sugárterápiás technikák alkalmazása óta gyakorlatilag nem fordul elő.
- Késői, helyi, a sugárterápiát 3-6-12 hónappal követő mellékhatás a hegesedés – fibrózis, ami a krónikus fizikai ingerekre adott ép szöveti válasz.
- Késői általános mellékhatás a megváltozott (rendszerint csökkent) funkció, szervműködési rendellenesség (pl. gyermekek sugárkezelése utáni csontfejlődési zavar).

Irodalom

1. Kémiai és fizikai tényezők szerepe a daganatok kialakulásában. Gundy Sarolta Diagnosztikus Onkocytogenetikai Osztály, Országos Onkológiai Intézet, Budapest *Magyar Onkológia, Vol 50, Nr 1, 5-18, 2006.*
2. Apoptózis és a daganatok Kopper László I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest *Magyar Onkológia, Vol 47, Nr 2, 123-131, 2003.*
3. Molekularis onkológia a rákgenomika első évtizedében. Oláh Edit az MTA doktora, Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztály 1999/2.
4. Tímár J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis I. Predictive pathology. *Pathol Oncol Res* 7:217-230, 2001.
5. Tímár J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis II. Molecular staging and differential diagnosis. *Pathol Oncol Res.*
6. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD (1993).
7. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda, MD (1999) by Wambersie A, Landberg T.

3. NEM MELANOMA TÍPUSÚ BŐRTUMOROK ÉS AJAKDAGANATOK

Bevezetés

A bazaliomák, valamint a squamosus sejtes bőrcarcinómák (gyűjtőnéven a nem melanoma típusú bőrtumorok) a leggyakrabban előforduló rosszindulatú bőrdaganatok. Ezek az elváltozások döntően lokális terjedést mutatnak, a környezetüket érintik, csak ritkán adnak nyirokcsomó- vagy távoli áttétet (ez inkább jellemző a laphámrákokra).

A betegség rendkívül gyakori előfordulású tumor, 2010-ben az Egyesült Államokban gyűjtőnévükön a „non melanoma skin cancers” (nem melanoma típusú bőrtumorok) volt a leggyakoribb regisztrált tumortípus, és az incidencia évről évre nő (1,2). Összehasonlítva a basocellularis carcinómákat a laphámrákok előfordulási arányával öt az egyhez előfordulási valószínűséggel kell számolnunk a basocellularis carcinómák javára.

Az emberi bőr szerkezete

Az emberi bőr szerkezete a felhamból (epidermisz), az irhából (dermisz), illetve a bőr alatti kötőszövetből (bőralja, subcutis) áll. A subcutis a felhámot és az irhát kapcsolja az alattuk lévő szervekhez. A bőr legkülső rétegét, a felhámot több sorban egymásra rétegződő hámsejtek alkotják. Ezek felső sorai élettelen szaruvá válva lehámlanak, pótlásuk az alsó alapréteg osztódással szaporodó, élő sejtjeiből történik. A szaruréteg úgy fedi a bőr felületét, akár a cserepek a háztetőt. A folyamatosan újraképződő – általában egy hét alatt megújuló felhám ruganyos, vízhatlan, kitűnő hőszigetelő és elnyűhetetlen: amennyi lekopik róla, annyi pótlódik is. A külvilág ingerei főként ezt a réteget érik, a mechanikai, vegyi és biológiai hatásokkal szemben ez védi meg a mélyebb rétegeket.

Az emberi bőr funkciói

A bőr mint a szervezet rendkívül fontos szerve számos feladatot lát el:

- **Mechanikai védelem:** a felhám rétegeinek összekapcsolódó sejtjei, az irha nyúlékony, rugalmas rostrendszere és a bőralja zsírpárnái tökéletes mechanikai védőhatást biztosítanak a testünket nap, mint nap érő külső hatásokkal szemben.

- **Hővédelem:** a verejték elpárologtatása, a bőr ereinek szűkülése vagy tágulása (a bőrizmok összehúzódása következtében kialakuló „lúdbőr”) és a bőr alja zsírpárnáinak működése a bőr összehangolt kószabályozó rendszere.
- **Fényvédelem:** a felhám festéksajtjai fokozott pigmenttermelésükkel a bőr barnulását és a káros sugarak kiszűrését biztosítják. A nap ultraibolya sugarai nagy mennyiségben bőrgyulladást okozhatnak.
- **Kémiai védelem:** elsősorban a felhám sav és a bőr lipoid (vízben nem oldódó) köpenyének köszönhető, amely megakadályozza a különböző károsító vegyi anyagok bőrbe jutását.
- **Fertőzések elleni védelem:** a hámsejtek több rétegén – és a védő „zsírsavköpeny” – a még átjutó kórokozó mikrobák a bőr ereiből kilépő fehérvérsejtek és nyiroksejtek védő hatásával találják szemben magukat.
- **Kiválasztó funkció:** az anyagcsere során képződő bomlástermékek a verejtékkel napi 500-800 milliliter mennyiségben választódnak ki a bőrön keresztül.
- **A bőr mint érzékszerv:** különböző mennyiségű idegvégződések – eltérő sűrűségben – testünk egész bőrfelületén érzékelnek hideget, meleget, fájdalmat, viszketést, érintést.

A nem melanoma típusú bőrrákok kialakulásának rizikótényezői

A bőrrák szinte mindig a bőr külső, napfénynek kitett rétegéből, a hámból indul ki, és legtöbbször a ruhával fedetlen testfelületeken, leginkább a homlok és az arc bőrén, a szemhéjakon, az orron jelentkezik, de a bőrfelület bármely részén kialakulhat.

A betegség természete, megjelenése és kimenetele nagyban függ attól, hogy a hám melyik sejtípusából indul ki. A betegség kialakulásáért a következő főbb tényezők felelősek:

- UV fény szerepe: 290-320 nm UVB fény, DNS láncon pirimidin dimerek képződése, topoisomerase zavar esetén mutáció, apoptózis zavara, immunosuppressív hatás, Langerhans-sejtek károsodása. Az esetek 80%-ában a napsütésnek tartósan kitett bőrterületeken (arc, fej-nyaki régióban) fordul elő a betegség (3,4).
- Vírusok szerepe: HTLV1, Human Papilloma vírusok, Herpes vírusok
- Kémiai anyagok szerepe: kátrány, phorbol esterek.
- Precancerosus állapotok (Bowen-kór)
- Korábban sugárzásnak kitett területek (különösen olyan betegeknél, akiket fiatalokkorban érte a sugárexpozíció (5,6).

Genetikai háttér

Kiterjedt kutatások folytak a nem melanoma típusú bőrrák kialakulásának háttérében álló genetikai elváltozások feltérképezésére. Az esetek jó részében írtak le specifikus kromoszómamutációt (9q kromoszóma elváltozása), valamint a p53 tumorszuppresszor gén mutációját is (7,8). Emellett ismertek olyan genetikai szindrómák is, melyekben e daganattípusok előfordulása gyakori. Ezek a következők:

- Albinizmus (a bőrpigment teljes hiánya)
- Xeroderma pigmentosum (UV indukálta bőrsejt DNS repair reguláció hiánya)
- „Naevoid BCC” (naevusos basocellularis carcinoma szindróma)

Leírták továbbá, hogy immunszuppresszált betegeknél (szervtranszplantáció után) ugyancsak fokozott a betegség kialakulásának veszélye (9).

Diagnózis

A bőrrák vizsgálatánál az anamnézis felvételén kívül (rizikófaktorok) a fizikális vizsgálat alapvető (dermatoscópos vizsgálat). A fizikális vizsgálatot a lokalizációnak megfelelően képalkotóval kiegészíthetjük (pl. nyakon elhelyezkedő laphámrák esetén nyaki CT, UH, esetlegesen nyaki lágyrész MR, törzsi lokalizáció esetén mellkas, hasi, kismedence, végtagi CT, MR stb.). Ez különösen akkor fontos, ha klinikai gyanú áll fent lokoregionális vagy távoli áttétek jelenlétére.

A gyanús területből szövettani mintavétel szükséges, mely lehet excisio, vékonytű-biopszia, vagy core biopszia is. Aspiratios cytologia alkalmazható a regionális nyirokcsomó metastasisok igazolására (amennyiben a képalkotókon, fizikális vizsgálattal arra gyanús területet találunk). Amennyiben az aspiráció nem hoz eredményt, de a klinikai gyanú fennáll, a gyanús nyirokcsomó eltávolítása szükséges az esetleges áttét szövettani igazolására (10,11).

A nem melanoma típusú bőrtumorok TNM-beosztása

Az AJCC hetedik verziója (12) szerinti TNM-beosztás a következő:

T – tumorméret

- Tx Primer tumor nem ítéhető meg
- T0 Primer tumor nem mutatható ki
- Tis Carcinoma in situ
- T1 A tumor legnagyobb átmérője 2 cm
- T2 A tumor 2 cm-nél nagyobb, de 5 cm vagy ennél kisebb legnagyobb átmérőjében

- T3 A tumor legnagyobb átmérője meghaladja az 5 cm-t
- T4 A tumor a bőrön túlterjedve infiltrálja a környező struktúrákat (porc, vázizomzat, csont)
- N – nyirokcsomóstátusz
- Nx Regionális nyirokcsomóáttét nem ítéhető meg
- N0 Nincs regionális nyirokcsomóáttét
- N1 Regionális nyirokcsomóáttét (egy darab), legnagyobb átmérőjében 3 cm-nél kisebb
- N2 Regionális nyirokcsomóáttét, legnagyobb átmérőjében nagyobb, mint 3 cm, de kisebb, mint 6cm, vagy azonos oldali többszörös nyirokcsomóáttétek, melyek közül egyik legnagyobb átmérője sem haladja meg a 6 cm-t, vagy mindkét oldali, illetve ellenoldali nyirokcsomóáttét, melynek legnagyobb átmérője nem haladja meg a 6 cm-t
- N2a Regionális nyirokcsomóáttét, legnagyobb átmérőjében nagyobb, mint 3 cm, de kisebb, mint 6cm
- N2b Azonos oldali többszörös nyirokcsomóáttétek, melyek közül egyik legnagyobb átmérője sem haladja meg a 6 cm-t
- N2c Mindkét oldali, illetve ellenoldali nyirokcsomóáttét, melynek legnagyobb átmérője nem haladja meg a 6 cm-t
- N3 Regionális nyirokcsomó áttét, melynek legnagyobb átmérője meghaladja a 6 cm-t

M – távoli metasztázis

- Távoli áttét (M)
- Mx Távoli áttét nem ítéhető meg
- M0 Nincs kimutatható távoli áttét
- M1 Kimutatható távoli áttét

Stádiumbeosztás

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stage IV	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	bármely N	M0
	bármely T	bármely N	M1

Patológiai vizsgálatok

Törekedni kell a daganat in toto sebészi eltávolítására. Ha ez a daganat mérete miatt nehézkesen valószínűsíthető meg – különösen, ha a klinikai diagnózis bizonytalan –, illetve ha cryoterápiát, laseres ablációt, diatermiát vagy radioterápiát tervezünk – próba excisio végzendő. Ha a primer tumor határai klinikailag nehezen ítéletők meg, műtét alatti szövettani vizsgálat indokolt, hogy a reszekciós szél épségét ellenőrizzük. A postoperatív szövettani vizsgálat a műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozását jelenti. A szövettani vizsgálat nyilatkozik a következőkről: szövettani típus, altípus patológiai T,N státusz, differenciáltsági fok (Gr I-IV), terjedési mintázat (expanzív vs. infiltratív), reszekciós szélek, lymphovasculáris és perineurális terjedés **(5)**.

Rizikócsoportok

Lokális/lokoregionális kiújulás rizikója alapján 2 csoportba osztjuk a nem melanoma típusú bőrdaganatokat: alacsony, illetve magas rizikócsoport. A lenti táblázatban foglaljuk össze a csoportokra jellegzetes faktorokat.

Rizikófaktor	Alacsony rizikójú csoport	Magas rizikójú csoport
– Tumorméret / Lokalizáció	Alacsony kockázatú terület < 20mm Közepes kockázatú terület < 10mm Magas kockázatú terület < 6mm	≥20mm ≥10mm ≥6mm
– tumorhatárok	jól differenciálható	rosszul differenciálható
– immunszuppresszió	nincsen	van
– korábbi sugárkezelés / gyulladás a területen	nincsen	van
– gyorsan növekvő tumor	nincsen	van
– neurológiai tünetek	nincsen	van
– tumordifferenciáltság	jól differenciált	rosszul differenciált
– szövettani altípus (L) adenoid, adenosquamosus, vagy desmoplasticus altípus	nincsen	van
(B) morpheaform, sclerotizáló vagy mikronoduláris	nincs	van
– mélységi terjedés (mm/ Clark level)	< 2mm, I-II-III	≥2mm, IV-V
– perineurális, perivasculáris terjedés	nincsen	van

- Alacsony kockázatú területek: törzs, végtagok.
- Közepes kockázatú területek: pofa, homlok, scalp, nyak.
- Magas kockázatú területek: ún. maszk terület (centrális arc, szemhéj, periorbitális régió, orr, ajkak, áll, mandibula, pre-és postauricularis régió/sulcus, fülkagyló), genitáliák, kezek, talpak.

Basalioma

A basalioma (carcinoma basocellulare) elnevezésű bőrdaganat a bőr hámsajtjeinek legalsó – bazális – rétegéből indul ki. Kevésbé rosszindulatú – úgynevezett semimalignus – daganatként tartjuk számon. Ez annyit jelent, hogy áttétet (sem nyirokcsomókba, sem távoli szervekbe) gyakorlatilag nem képez, viszont lokálisan agresszív. Bizonyos esetekben, főleg az arcon jelentkezve a körültekintő orvosi ellátás ellenére is kiújulhat, környezetét, a mélyebben elhelyezkedő szöveteket súlyosan roncsolva. A basalioma a leggyakoribb bőrtumor, előfordulása a laphámrákhoz viszonyítva öt-tízszeres. Kialakulását elősegítő tényező a hosszú idejű, erős napsugárzás. Kiindulhat a testfelszín bármely részéről, leggyakrabban napfénynek kitett területekről, azaz az arc, a fej-nyak régióiból. A basalioma az arcon az embrionális záródási vonalnak (pl. nasolabialis redő) megfelelően hajlamos a mélyre terjedésre, a környező struktúrák destrukciójára.

Laphámrák

A laphámrák a második leggyakoribb rosszindulatú bőrdaganat a basalioma után. A kezelésük rendkívül eredményes, a gyógyulási arány 90%. Ellentétben a basaliomával számos rákmegelőző állapota ismert, valamint a nyálkahártyán is megjelenik. Leggyakoribb pre-cancerosisa a solaris keratosis. Kialakulásukért elsősorban a hosszantartó napfényexpozíció felelős. Leggyakrabban napfénynek kitett helyen, az arcbőrön, fejtetőn, fülkagylón, kézháton alakul ki, de égési hegekben, krónikus sebekben, lábszárfekélyben, sugárkezelt bőrön is jelentkezhet. Környezetét roncsolva növekszik. Áttétképző hajlama a nyálkahártya kiindulású tumorokénál alacsonyabb, de mind nyirok- és hematogén áttétet is adhat. Az esetek kb. negyedében lokálisan recidivál. A nyirokcsomó áttétek és lokális recidívák rizikófaktorait a fentiekben felsoroltuk.

A genitális régióban is kialakulhat laphámrák. Ennek hátterében azonban elsősorban HPV (human papilloma vírus) fertőzés oki szerepe a valószínű.

Jellegzetes formáját a bőr felszínéből kiemelkedő, hámló, gyakran kisebesedő, vérzékeny növedék jellemzi. Felszínét gyakran vaskos szaruréteg, néha pörk borítja.



3.1. ábra: Fül előtt elhelyezkedő, kifehélyesedett laphámrák

Terápia

Sebészi kezelés

Alapvetően sebészeti beavatkozás szükséges, amely során törekedni kell a teljes eltávolításra. Laphámrák esetén radikálisabb sebészi kimetszésre van szükség a nagyobb recidíva- és metasztasisképző hajlam miatt. Az ép reszekciós szél basalioma esetén 4 mm, míg laphámrákknál 6 mm (13,14). Amennyiben a reszekciós szélek ennél kisebbek vagy mikroszkóposan (R1 reszekció), esetleg makroszkóposan (R2 reszekció) érintettek, tekintettel a kiújulás nagy valószínűségére, reexcízió vagy radioterápia javasolt, különösen, ha magas kockázatú tumorról vagy laphámrákról van szó.

A bőrdaganatok sugárkezelése

A bőrtumorerő az esetek többségében egyformán hatásosan kezelhető műtéttel vagy besugárással. A gyógyulás aránya 90-95%.

A sugárterápia indikációi

Definitív kezelés:

- Nagy területet érintő felületes elváltozások, ahol műtéttől rosszabb kozmetikai eredmény várható.
- A műtét a funkció elvesztésével vagy csonkolással járna (bénulás, szemhéjkifordulás, orr-, fülamputáció, szem enucleatio).

- Irrezekábilis elváltozások
- Multiplex superficialis daganatok
- Idős betegek, ahol életkilátásuknál fogva a hosszú távú bőr mellékhatások kialakulására kicsi az esély
- A beteg negálja vagy állapota nem megfelelő a műtéthez

Postoperatív kezelés:

- Műtét utáni recidíva
- Nem teljes sebészi kimetszés (közeli, illetve érintett reszekciós szél)
- Perineurális terjedése
- Regionális nyirokcsomóáttét jelenléte (vagy patológiai vagy klinikai lelettel alátámasztva)

A sugárkezelés relatív kontraindikációi közé tartoznak:

- Fiatal, <45 éves betegek, akiknél jobb életkilátásuk révén nagyobb a másodlagos daganatok, valamint késői (> 5-10 év) kedvezőtlen mellékhatások (főleg kozmetikai) kialakulási esélye
- Hajas fejbőrön lévő elváltozások, mert a radioterápia a haj elvesztésével jár
- Immunszuppresszált (pl. HIV), transzplantált betegek
- Scrotum, tenyér, talp tumorai
- Csont, porc infiltráció vagy ezen struktúrák közvetlen közelsége. A lokális kontroll szerényebb, a necrosis, radiochondritis aránya magasabb

Ezen esetekben a sugárkezelés egyedi mérlegelése javasolt.

Sugárkezeléssel elérhető 5 éves lokális kontroll $\geq 90\%$, a kozmetikai eredmény az esetek $\geq 80\%$ -ában jó vagy kiváló.

A körültekintő betegszelekció rendkívül fontos ebben a populációban. Az időskorú, számos társbetegséggel terhelt betegek alacsony kockázatú, tünetmentes basaliómáinak kuratív lokális kezelés akár mellőzhető is. Hasonló módon, elesett állapotú betegek agresszív és/vagy tüneteket okozó, magas kockázatú tumorai inkább palliatív intencióval kezelendők.

Céltérfogatok

A GTV határait az esetek többségében fizikai vizsgálattal (megtekintés, tapintás, nagyító, dermatoszkóp) jelöljük be a bőrfelszínen. Amennyiben kiterjedt és/vagy nyirokcsomómetasztasist adó tumorról van szó, a céltérfogat-definícióhoz keresztmetszeti képalkotást (CT és/vagy MRI) használunk. A GTV körüli biztonsági zóna nagyságát elsősorban a szövettani típus és a daganat kockázati csoportja határozza meg, beleértve a méretet, lokalizációt, körülírtságot, szövettani altípus stb.

Alacsony kockázatú, 2cm-nél kisebb, jól körülírt basaliómák esetén az ajánlott GTV-CTV margó 5-8 mm, míg magas kockázatú, 2 cm-nél nagyobb, elmosott határu, agresszív daganatoknál mikroszkópos terjedés kiterjedtebb, így nagyobb, 1-1,5 cm-es biztonsági zónával dolgozunk. Laphám-daganatoknál, lévén, hogy lokálisan agresszívebb tumorokról van szó, a minimális biztonsági zóna 1-2 cm rizikócsoporttól függően.

A CTV-PTV margót elsősorban az adott intézet betegbeállítási pontossága, valamint az alkalmazott sugárterápiás technika határozza meg.

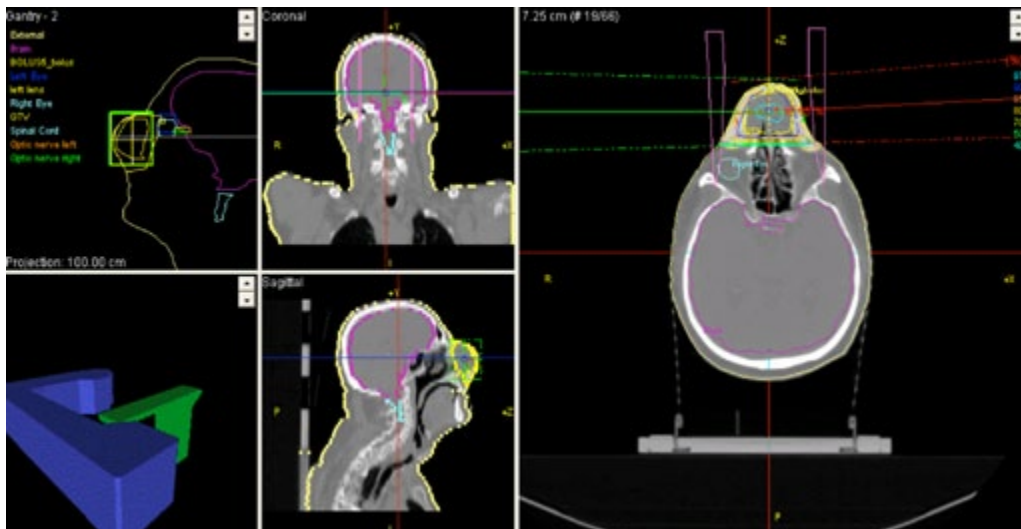
Technika

Az esetek többségében felületi rtg-t (80-150 Kv) vagy elektronbesugárzást (4-10 MeV) alkalmazunk. Az elektronkezelést végezhetjük CT alapú tervezés alapján. Mélyre terjedő, kiterjedt daganatoknál és/vagy nyirokcsomó-metastasis esetén 3D konformális foton (6-10 MV) kezelés javasolt. A céltérfogatba nem eső normál szöveteket takarjuk. Legfontosabb kritikus szervek-képletek: ép bőr, porcos szövetek, szem, belső hallójárat, szemlencse, nyálmirigyek, agy, agytörzs stb. – a lokalizációtól függően. Elektronkezelés esetén a felszíni dózist bolus használatával növeljük (lásd részletesebben gyakorlatos jegyzet).



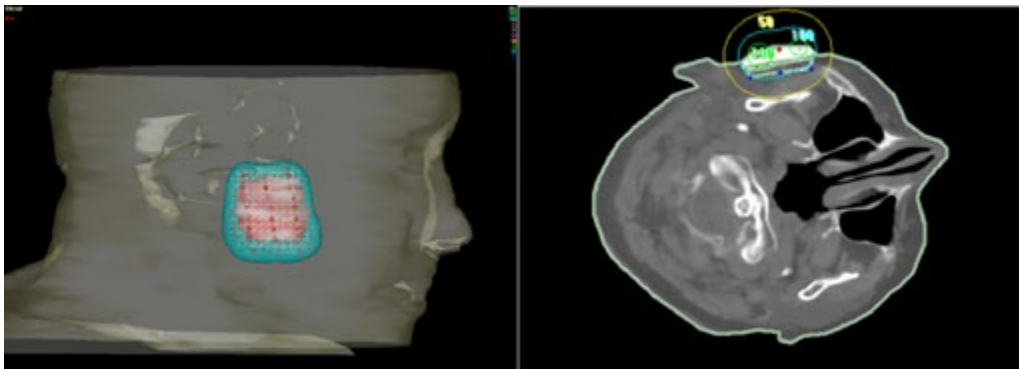
3.2. ábra: Termoplasztikus maszkba épített bolus és szemtakarás homlokon elhelyezkedő bőrtumor külső sugárkezeléséhez

A takarást egyedileg készített ólomlemezekkel végezzük, melyek vastagsága energiafüggő (150 Kv-ig 1,5 mm, elektronnál 10 MeV-ig 4 mm). A szemvédelemhez kontaktlencse alapú védőlemez használunk, míg az orrnyílásba egyedileg öntött blokkokat helyezünk. Elektronkezelés esetén az ólomlemezeket műanyaggal, gyantával vagy siliconnal vonjuk be, hogy a másodlagosan képződő elektronokat abszorváljuk.



3.3. ábra: Orrbasaliomás beteg 3D CT alapú besugárzási terve két opponáló fotonmező felhasználásával

A bőrdaganatok sikeresen kezelhetők tumorvastagságtól függően felületi vagy intersticiális brachyterápiával. Felületi brachyterápiánál a katétereket a kezelt felszínre individuálisan kiöntött lenyomatanyagba, ún. moulage-ba ágyazzuk. A közelterápia különösen előnyös lehet kis méretű, görbült felszínek kezelése esetén. Mind HDR, mind LDR technikák használatosak. Az alkalmazott LDR ekvivalens összdózis 60 Gy.



3.4. ábra: CT alapján tervezett 3D alapú brachyterápiás besugárzási terv. A kép bal oldalán látható a 3D-ben rekonstruált célterület (piros felhő), melyet a bolusanyagba épített katéterek borítanak. A kék dózishő mutatja az előírt dózist. A jobb oldali axiális metszeten látszanak a bolusanyagban futó katéterek, valamint az izodózis görbék



3.5. ábra: Direkt elektronbeállítás mellett kezelt nagy kiterjedésű, arcon elhelyezkedő laphámcarcinoma képe

Dozírozás

Számos frakcionálási sémát alkalmaznak. Az egyes sémák kiválasztásakor figyelembe kell venni nem csak a kliniko-patológiai rizikófaktorokat, hanem a beteg életkorát, általános állapotát, mobilizálhatóságát, életkilátását is.

Basalioma definitív sugárkezelése

Tumor mérete < 3 cm

- 60-64Gy/30-32 frakció/2Gy/6-6,5hét
- 50-54 Gy/ 20 frakció/ 2,5-2,7 Gy/4 hét
- 36 Gy/ 8 frakció/4,5 Gy/17 nap, kezelések másnaponta
- 30–32 Gy/ 4 frakció/7,5–8 Gy/2–4 hét 1-2 kezeléssel hetente

Tumor mérete > 3cm vagy orr/fül/rosszul vascularizált területeken lokalizált elváltozás

- 64-66Gy/30-32 frakció/2Gy/6-6,5hét
- 50-54 Gy/ 20 frakció/ 2,5-2,7 Gy/4 hét
- 45 Gy/9 frakció/5 Gy/3 hét, kezelések másnaponta

Postoperatív sugárkezelés

- 60 Gy/30 frakció/2Gy/6 hét
- 50 Gy/20 frakció/2,5 Gy/4 hét

Laphámrák definitív sugárkezelése*Tumorméret < 3-5 cm*

- 64Gy/32 frakció/2Gy/6-6,5hét
- 54 Gy/20 frakció/2,7 Gy/4 hét
- 45 Gy/9 frakció/5 Gy/3 hét, kezelések másnaponta

Tumorméret > 3-5 cm

- 66 Gy/30-32 frakció/2Gy/6-6,5hét
- 54 Gy/20 frakció/2,5-2,7 Gy/4 hét

Postoperatív sugárkezelés

- 60 Gy/30 frakció/2Gy/6 hét
- 50 Gy/20 frakció/2,5 Gy/4 hét

Palliatív sugárkezelés

- 8 Gy/1frakció
- 20 Gy/5 frakció/4 Gy/1 hét
- 36 Gy/6 frakció/6 hét, 1 kezelés/hét

Mellékhatások

A bőr akut mellékhatása a gyulladás (radiodermatitis), erythémával, ödémával, száraz, majd nedves bőrleválással, későbbiekben hiperpigmentációval. A radiodermatitist hidratáló, hűsítő kenőcsökkel, száraz jegeléssel kezeljük. Nedvedző alapú hámlévalás esetén dezinfekció (pl. eosin, betadine), valamint a váladékot felszívó speciális kolloid kötések kerülnek előtérbe (pl. Mepilex). Fontos a beteg-oktatás. A borotválkozást, alkoholos dezodorokat, irritáló folyadékokat, kenőcsöket, napozást, extrém hideg–meleg kádban való fürdözést, szaunázást kerülni kell. A kezelés alatt (elsősorban nyáron) és után maximális napfényvédelem javasolt. A bőr krónikus mellékhatásai közé tartozik a subcutan szövetek fokozott fibrózisa, a kezelt felület fokozott induratiójával vagy atróphia, azaz a felhám elvékonyodása, teleangiectasiával vagy nélkül, fekély, necrosis, pigmentációs zavarok. A nem megfelelően védett bőrön a sugárhatás késői következményei súlyosabbak.

Lokalizációtól függően tapasztalhatunk akut kötőhártyagyulladást, chelitist, mucosistit radiochondritist, valamint alopeciát. Késői mellékhatásként szemszárazság, cataracta, könnycsatorna, elzáródás, maradandó alopecia fordulhatnak elő.

Betegkövetés

A nagy esetszámú betegkövetési adatok alapján annak az esélye, hogy egy nem melanoma típusú bőrdaganattal kezelt betegeknél a kiújulás valószínűsége magas, a páciensek 30-50%-ánál tapasztalnak 5 éven belül megjelenő újabb betegséget (20), mely közel 10%-nál nagyobb, mint a normál populációnál leírt arány (21). Ugyancsak magasabb ebben a betegcsoportban a melanoma kialakulásának veszélye (22). Emiatt is rendkívül fontos a betegek utánkövetése, kontrollja. A követés első két évében 3 havonta, ezt követően 5 évig 6 havonta, majd évente javasolt fizikális vizsgálat, rutin laborvizsgálatok elvégzése. Laphámrákok esetén (különösen, ha nyirokrégiók érintettsége szerepel a beteg kórtörténetében) időszakosan (fél évente-évente) szükséges elvégezni a kiindulási régióknak megfelelő képalkotó vizsgálatokat (UH, CT, MR). Kiújulás gyanúja esetén törekedni kell szövettani mintavétel elvégzésére.

Lokális kiújulás

Amennyiben a daganat a kiindulási régióban újult ki, a kezelés a korábbi terápiák függvénye. Törekedni kell a sebészi megoldásra, amennyiben nem lehetséges, a sugárterápia lehetőségeit a korábbi kezelések figyelembe vételével lehet meghatározni (dózis és kezelési céltérfogatok)

Távoli kiújulás

A basocellularis carcinomák esetén nagyon ritkán fordul elő távoli áttét. Amennyiben ilyen igazolódik, palliatív szisztémás kezelések adása jön szóba, mely lehet hagyományos ciszplatin alapú kemoterápia, illetve biológia szer is (23,24).

A laphámrákok esetén gyakrabban fordulnak elő távoli áttéték. Ebben az esetben is palliatív szisztémás kezelések alkalmazhatóak (25,26).

Ajaktumorok

A legtöbb ajaktumor az alsó ajkon a bőr és maga az ajak határánál alakul ki. Többnyire korai stádiumban kerülnek felfedezésre, mert látható helyen vannak. Többnyire laphámrákok, kialakulásukban elsősorban a hosszan tartó napfényexpozíció, illetve dohányzás játszik szerepet. Az 5 éves lokális kontroll mind a sebészettel, mind külső vagy közelterápiával több mint 90%. A választandó kezelést a rendelkezésre álló tapasztalatok, a beteg preferenciája valamint a várható kozmetikai és funkcionális eredmények határozzák meg.

Definitív sugárterápia elsősorban nagy kiterjedésű daganatoknál jön szóba, ahol kiterjesztett reszekció, illetve a hiány pótlása miatt rekonstrukció lenne szükséges.



3.6. ábra: Nagy kiterjedésű alsó ajak laphámcarcinoma képe

Radioterápia preferálandó akkor is, ha a commissura érintett, mivel a sebészet funkcionális eredményei szerényebbek. A commissuralis daganatok hajlamosabbak recidívára, mint az alsó ajak tumorai.

Adjuvans radioterápia elsősorban közeli vagy érintett sebészi szél esetén jön szóba, különösen akkor, ha a reoperáció kozmetikai/funkcionális eredményei várhatóan rosszabbak, mint multimodális kezeléssel. Idős, számos komorbiditással bíró betegnél az obszerváció életképes alternatíva, még ha a sebészi szél közeli. A nyaki nyirokcsomók ellátása nyaki disszekcióval+radioterápiával vagy sugárkezeléssel történik.

Külső sugárterápia

Céltérfogat-definíció

Primer daganat. Kisméretű (<2cm) jól körülírt lézióknál 3-5 mm-es biztonsági zóna elégséges GTV-CTV margóként. Nagyméretű, rosszul definiált tumoroknál a GTV körül nagyobb, 5-10 mm-es biztonsági zónát hagyunk.

Postoperatív esetben a céltérfogat a tumorágy 5 mm-es biztonsági zónával. A céltérfogat pontos meghatározásához a műtéti hegen kívül nagy segítséget nyújthat a preoperatív fotodokumentáció, valamint a sebészi beavatkozás leírása.

A CTV-PTV margó az alkalmazott technika függvénye, általában további 5-10 mm.

Kezelendő nyirokcsomók. Az ajakdaganatok metastaticus hajlama alacsony, a regionális nyirokcsomókat a submandibuláris, submentális, valamint felső parajuguláris nyirokcsomók alkotják. A nyirokrégiók kezelése többnyire multimodális, a céltérfogat-meghatározás nemzetközi ajánlá-

soknak megfelelő protokollokat követ. T3-T4 stádiumú daganatoknál a fent említett nyirokrégiók elektív sebészete vagy radioterápiája megfontolandó.

Dózisfracionálás

Definitív radioterápia. Primer tumor/makroszkópos nyirokcsomó(k)

- 66-70 Gy/30-33 x 2 Gy/6-6,5 hét
- 55 Gy/20 x 2,75 Gy/4 hét (ha nyirokrégiót nem kezelünk)

Nyirokrégiók sugárkezelése

- Makroszkópos nyirokcsomó(k) 66-70 Gy/33 x 2Gy/6,5 hét
- Érintett nyirokrégió 60 Gy/30x2 Gy/6 hét
- Elektív nyirokrégiók 50 Gy/25x2 Gy/5 hét

Postoperatív radioterápia

- Tumorágy/pozitív nyirokcsomó helye: 60-66 Gy (pozitív reszekciós szél és/vagy ECE)/30-33 x 2 Gy/6-6,5 hét
- Elektív nyirokrégió: 50 Gy/25x2 Gy/5 hét

Besugárzási technika

Az esetek többségében felületi RTG-terápiát vagy elektronkezelést alkalmazunk. Elektronkezeléskor bolus használata javasolt, hogy emeljük a felszíni dózist. A környező normális szöveteket takarjuk (pl. 3-4 mm vastag, a céltérfogat helyén kivágott ólommaszk vagy egyedi elektronblokk). Intraorális takarást is alkalmazhatunk, hogy óvjuk az alulfekvő fogínyt és alveolaris struktúrákat. Egyszerű beteginstrukciókkal vagy styrofoam ékekkel a nem irradiált ajkat távolíthatjuk a besugárzási mezőből. Kiterjedten infiltráló, mélyre penetráló és/vagy nyirokcsomóáttéteket adó tumoroknál CT alapú 3D fotonkezelést alkalmazunk.

Mellékhatások

Leggyakoribb mellékhatás a cheilitis, azaz az ajkak külső és belső felszínének gyulladása a környező bőrsáv radiodermatitisével. Klinikailag ödémával, vérbőséggel, berepedezéssel, kifehélyesedéssel, kontaktvérzéssel, helyi fájdalommal jár. A fájdalomcsillapítás mellett a helyi szuportáció fontos részét képezi az ajkak nedvesítése zsíros kenőcsökkel (pl. Ung vulnera). A kozmetikai eredmény az esetek 80-95%-ában jó vagy kiváló. Leggyakrabban enyhe depigmentáció, teleangectasia, ödéma, dyskeratosis vagy fibrosis fordul elő. Ajakdeformáció, retrakció elsősorban kiterjedten roncsoló daganatok kezelését követően tapasztalható, ahol a várható kozmetikai eredmény egyébként is szerényebb. Sebészi beavatkozást igénylő nekrosis, fekély ritka.

Brachytherápia

Tapasztalt kezekben kiváló lokális kontrollt, kozmetikai és funkcionális eredményeket nyújtó technika. Tűzdeléses formáját alkalmazzuk, azaz a tűket /katétereket az ajak horizontális tengelyében tumorvastagságtól függően 1–3 síkban implantáljuk. A kezelés mind LDR, mind HDR-AL technikával kivitelezhető. A leadott LDR ekvivalens összdózis 65–70 Gy.

Irodalom

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E., Cancer Statistics, 2010. CA. *Cancer J Clin* 2010;caac.20073.
2. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM., et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005;294:681-690.
3. Rubin AL, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *New England J Med*. 2005;353:2262-2269.
4. Gurudutt VV, Genden EM, Ratner D. Basal cell carcinoma. *Journal Skin Cancer*. 2011;2011:502723.
5. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA., et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2005;23:3733-3741.
6. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS., et al. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology*. 2007;18:776-784.
7. Goppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma: from molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *Journal Skin Cancer*. 2011;2011:650258.
8. Benjamin CL, Melinkova VO, Ananthaswamy HN. P53 protein and pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:265-282.
9. Collett D, Mumford L, Banner NR., et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10:1889-1896.
10. Kásler Miklós (szerk.). *Az onkológia irányelvei*. B+V Lap és Könyvkiadó Kft. 2001
11. Németh György (szerk.). *Sugárterápia*. Springer Tudományos Kiadó Kft. 2001.
12. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. In: Edge SB, Carducci M, Byrd DR., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York: Springer-Verlag New York, LLC; 2009.
13. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:241-248.
14. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987;123:340-344.
15. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976-990.
16. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM., et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17:713-718.
17. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15:315-328.
18. Mazon JJ, Chassagne D, Crock J., et al. Radiation therapy of carcinomas of the skin of nose and nasal vestibule: a report of 1676 cases by the Groupe Europeen de Curietherapie. *Radiother Oncol*. 1988;11:165-173.

19. Croock JM, Mazon JJ, Marinello G., et al. Interstitial iridium 192 for cutaneous carcinoma of the external nose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18:243-248.
20. Robinson JK. Follow-up and prevention (basal cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden, MA: Blackwell Science; 1998:695-698.
21. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and metaanalysis. *Arch Dermatol*. 2000;136:1524-1530.
22. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ., et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1215-1222.
23. Sekulic A, Migden MR, Oro AE., et al. A pivotal study evaluating efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor (HPI) vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced (la) or metastatic (m) basal cell carcinoma (BCC) (Abstract). *Melanoma Research*. 2011;21(e-supplement):e9.
24. Carnerio BA, Watkin WG, Mehta UK, Brockstein BE. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest*. 2006;24:396-400.
25. Neuburg M. Transplant-associated skin cancer: role of reducing immunosuppression. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5:541-549.
26. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR., et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:364-370.

4. MELANOMA MALIGNUM

Bevezetés

A melanoma malignum napjainkra világszerte komoly egészségügyi problémává vált. A betegség előfordulása az elmúlt évtizedekben óvatos becslések szerint közel tízszeresére nőtt, és ez a növekedési folyamat továbbra is megfigyelhető. 2008-ban az Egyesült Államokban közel 63000 új esetet és 8300 melanomával kapcsolatos halálozást írtak le. Ezek az adatok 2010-ben 68310 bejelentett új esetre és 8700 melanomával kapcsolatos halálozásra nőttek. Mint a számokból, statisztikákból is látszik a növekedés drámai, és a becslések további esetszám-növekedést jeleznek, úgy, hogy a statisztikákban számos in situ, vagy felületen meg sem jelenik (1). Az Amerikai Egyesült Államokban a betegség „life time risk”-jét (tehát annak a rizikója, hogy az adott társadalomban a betegséggel valaki élete során szembesüljön) 1:55 arányban adják meg (2).

Rizikófaktorok

A betegség kialakulásában több rizikófaktor is ismert:

- családi halmozódás
- korábban meglévő melanoma
- atípusos anyajegyek
- genetikai tényezők
- fokozott napfényexpozíció, leégés
- fehér bőrszín (vörös hajú, tejfehér bőrű fenotípus)

A felsorolt rizikófaktorok mellett meg kell jegyezni, hogy a betegség bármely etnikai csoportban előfordulhat, akár ún. amelanoticus (tehát pigmentet nem tartalmazó formában) formában is (3,4,5,6).

Melanoma malignum altípusai

A leggyakoribb melanoma megjelenési formák:

- SSM (felületesen terjedő melanoma) 70%
- NM (noduláris forma) 21%

- Akrolentiginosus forma 5%
- Lentigo maligna melanoma 1% (ritka forma a malignus sejtek már jelen vannak, de a tumor még „in situ” tehát nem mutat inváziós jeleket. Későbbiekben malignizálódhat.)
- Nem osztályozható (pl. amelanotikus forma, nyálkahártyáról kiinduló) 3%

A melanoma biológiai fejlődésében két alapvetően eltérő periódus különíthető el, a lokális invázió, illetve a metasztázisra képes sejtípus kialakulását feltételező, a nyirok- és szisztémás keringés útján távoli szövetekben, szervekben való korlátlan proliferáció. A lokális invazivitás kezdetben egy horizontális proliferációban, más néven radiális növekedési fázisban nyilvánul meg, melyet klinikailag lassan növekvő, szabálytalan pigmentfolt vagy felületen plakkk jelez. *Ezt követi a biológiai agresszivitástól függő ütemben a vertikális szakasz. Ebben a fázisban a dermis mélyebb rétegei felé indul el a tumor terjedése, mely eléri a nyirok- és vérérhálózatot, így kialakulnak a nyirok- és vascularis metastasisok is.* A fej és törzs középvonal melomáinál lehet leggyakrabban számítani a nyirokregiót kikerülő és elsőként távoli szervben manifesztálódó metasztázisra. A haematogén metasztázisok az esetek kb. ötödében multiplexek, izolált áttét elsősorban a tüdőben, májban és agyban várható.

A melanoma prognózisát döntően a felfedezéskor meglévő stádium határozza meg. Amennyiben lokalizált betegséggel állunk szemben, az 5 éves túlélés 80-85%, nyirokcsomóáttétek mellett 10-15%, míg távoli áttétek mellett csupán 2-5% (7). Érdemes megjegyezni, hogy szelektált esetekben a biológiai lefolyás különbözhet a fent leírtaktól, ismertek nagyon agresszív lefolyású, korai stádiumú, illetve előrehaladott, nem agresszív viselkedésű tumorok.

Diagnosztikai algoritmus

Fizikális vizsgálat. A szűrése fontos, ugyanis egyszerű bőrgyógyászati vizsgálatokkal (dermatoscopes vizsgálat) felfedezhetők a melanoma malignumra gyanús elváltozások. Gyakran meglévő anyajegyek változásai hívhatják fel a figyelmet a malignus folyamatra. A bőrgyógyászati szakma felállította az úgynevezett „ABC” szabályt, melynek a következő a lényege:

A bőrelváltozás, anyajegy vizsgálatánál a következő tényezőket kell vizsgálni:

- „A”- alak (shape): a normál anyajegy általában szabályos alakú, míg a melanomára gyanús képlet szabálytalan.
- „B”- border (határ): a normál anyajegy határa általában éles, míg a melanoma elmosott határú.
- „C”- color (szín): a melanomára jellemző a mélykék, feketés színárnyalat.
- „D”- diameter (átmérő): a melanomás anyajegyek átmérője megnő, változik.
- „E”- elevation (kiemelkedés): a melanomás anyajegyek kiemelkedhetnek a bőrfelszínről.

Ezek mellett felhívhatja a figyelmet az anyajegy bevézése is a malignus elváltozásra. A fizikális vizsgálat során mindenképpen meg kell vizsgálni az adott régióhoz tartozó nyirokregiókat is. Ritka esetekben a betegség kiindulhat a végbél, hüvely nyálkahártyájáról is, ennek kizárására rectoscopos, illetve nőgyógyászati vizsgálat szükséges. Ugyancsak ritka formája a melanomának a retina pigmentált sejtjeiből kiinduló elváltozás, ennek gyanúja esetén szemészeti vizsgálat szükséges.



4.1. ábra: Nagy kiterjedésű, törzsön elhelyezkedő melanoma

Szöveti mintavétel. A melanomára gyanús képletekből excisiós mintát (biopsziát) kell venni. A mintavétel során lehetőség szerint 1-3 mm-es biztonsági zónára kell törekedni. Itt fontos megjegyezni, hogy a fent leírt 1-3 mm-es biztonsági zóna kizárólag a bizonytalan etintítésű elváltozásra igaz, melanoma gyanús elváltozások sebészi kimetszése során nagyobb biztonsági zónát kell alkalmazni. A mintából meg kell határozni a tumor vastagságát, mélységi terjedését. Ez azért nagyon fontos tényező, mert a tumorvastagság döntően befolyásolhatja a betegség kimenetelét. Napjainkban két rendszert ismerünk ennek leírására (8,9):

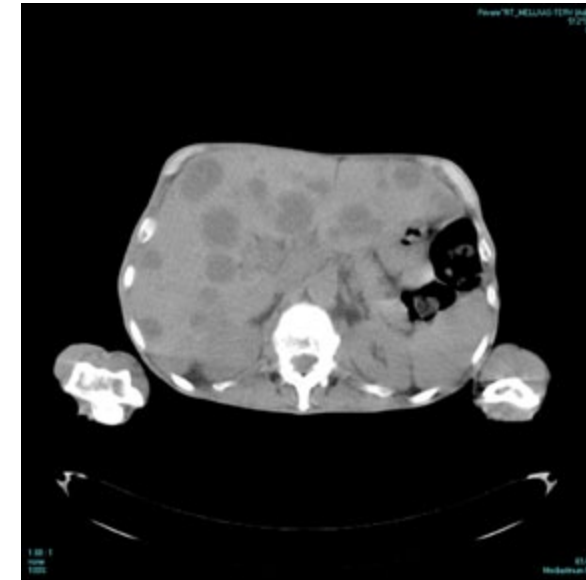
Breslow-rendszer: a tumor maximális vastagságát adja meg milliméterben kifejezve.

Clark-rendszer: a bőr anatómiai rétegei szerinti terjedést adja meg:

- Clark I: in situ melanoma
- Clark II: a dermis stratum papillare-ja infiltrált
- Clark III: az infiltráció eléri a stratum papillare és reticulare közötti határt
- Clark IV: infiltrálja a stratum reticulare
- Clark V: a tu. megjelenik a subcutisban

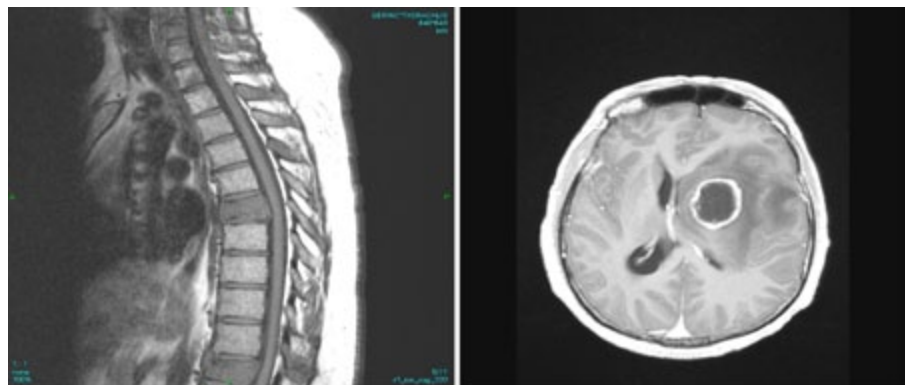
A szövettani feldolgozás során leírásra kerül még a tumorregressziós ráta, a daganat ulcerációja, a lymphocytás infiltráció, a mitotikus index (négyzetmilliméterenként leírt mitózisok száma), valamint az esetlegesen meglévő „in transit” (ún. útban lévő, a nyirokerekben terjedő daganatsejtek) metastasisok is, a pozitív nyirokcsomók száma, mérete, extracapsularis terjedése, melyek a prognózist befolyásoló tényezők (10,11).

Képalkotó, laborvizsgálatok. A betegség képalkotó diagnosztikai algoritmusai különböző stádiumokban eltérő lehet. Korai stádiumú (Stádium 0-1) betegeknek amerikai ajánlások szerint nem szükséges keresztmetszeti képalkotó vizsgálat elvégzése, és még a Stádium II betegeknek is kérdéses azok klinikai haszna. Melanoma esetén a regionális és távoli terjedés kizárására az adott régióknak megfelelően CT-vizsgálat (szükség esetén nyaki, koponya, mellkasi, hasi, végtagi) szükséges.



4.2. ábra: Melanomás beteg multiplex májáttétekkel hasi CT-felvételen

Csontmetastasisok gyanúja esetén csontizotóp-vizsgálat elvégzése, valamint célzott RTG- vagy MR-vizsgálat szükséges. Agyi metastasis gyanúja esetén koponya-MR elvégzése szükséges. Lehetőség szerint a melanomás betegeknek PET-CT-vizsgálat elvégzése javasolt, tekintettel arra, hogy a nagymértékű metastatisáló hajlam miatt gyakran már távoli áttétek vannak jelen a betegnél (12,13).



4.3. ábra: Melanoma malignum gerinc- valamint agyi metastasisának MR-képe

1. videó. Melanoma malignum multiplex agyi áttétei MR-sorozaton. Látható az agyállományban elszórtan elhelyezkedő számos áttét. http://www.etkaposvar.hu/documents/video_1.avi

A szokásos laborparaméterek mellett (vérkép, süllyedés, máj- és vesefunkciók) a se-LDH-szint valamint a tumorra specifikus S-100 protein meghatározást végezzük el (14).

TNM-stádiumbeosztás (7)

T – tumor

- T1: a tu.vastagsága 1 mm alatt:
 - T1a: nincsen jelen ulceráció, és a mitotikus index kisebb mint 1/mm²
 - T1b: ulceráció jelen van, és a mitotikus index nagyobb mint 1/mm²
- T2: a tu vastagsága 1 és 2 mm között
 - T2a: ulceráció nincsen jelen
 - T2b: ulceráció jelen van
- T3: a tu. vastagsága 2-4 mm között
 - T3a: ulceráció nincsen jelen
 - T3b: ulceráció jelen van
- T4: a tu. vastagsága a 4 mm-t meghaladja
 - T4a: ulceráció nincsen jelen
 - T4b: ulceráció jelen van

N – nyirokcsomók

- N1: 1 nyirokcsomó
 - a: mikrometasztázis
 - b: makrometasztázis
- N2: 2-3 nyirokcsomó
 - a: mikrometasztázis
 - b: makrometasztázis
 - c: in transit/satelit metasztázis(ok) nyirokcsomó-metasztázis nélkül
- N3: ≥ 4 metasztatikus nyirokcsomó, nyirokcsomó konglomerátum, vagy in transit/ satellita metasztázis (ok), nyirokcsomó-metasztázis (ok) mellett

M – távoli áttét

- M1a: távoli cutan, subcutan vagy nyirokcsomó-metasztázis, LDH normális
- M1b: tüdőmetasztázis LDH normális
- M1c: egyéb viscerális metasztázis, LDH normális, vagy bármely távoli metasztázis, LDH emelkedett.

Klinikai stádiumbeosztás

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b-2a	N0	M0
IIA	T2b-3a	N0	M0
IIB	T3b-4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4	N1-2	M0
IIIB	T1-4	N1-2	M0
IIIC	T1-4	N1-2	M0
	bármely T	N3	M0
IV	bármely T	bármely N	M1

Pathológiai stádiumbeosztás

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b-2a	N0	M0
IIA	T2b-3a	N0	M0
IIB	T3b-4a	N0	M0

IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
IV	bármely T	N3	M0
	bármely T	bármely N	M1

A melanoma malignum kezelése

A melanoma malignum kezelése komplex feladat, melyben a sebészeti kezelés mellett a kemoterápia, immunterápia, valamint a sugárkezelés is szerepet kap szükség szerint.

Sebészet

A széles excízió elvégzése alapvetően fontos a melanoma esetén. Lehetőség szerint in toto excíziót kell végezni. Az eltávolítás szükséges biztonsági zónája a betegség kiterjedésétől függ:

- In situ melanoma: 0,5 mm-es biztonsági zóna elégséges,
- Clark III és Breslow 1 mm-ig, kimetszés 1 cm-es körkörös biztonsági zónával (15),
- Clark IV-től és Breslow 1 mm felett 2 cm-es biztonsági zónával szükséges (16,17,18).

Abban az esetben, ha a kimetszés nem éri el a fent megkívánt biztonsági zónát, ismételt kimetszést kell elvégezni. Természetesen a primer tumorrégióknak megfelelően nem mindig van erre lehetőség, csak akkor végzik el, ha ez technikailag kivitelezhető (például a fej-nyaki tájékon, arcon nincsen lehetőség a kimetszés elvégzéséhez).

Sentinel nyirokcsomó biopszia

Napjainkban a melanoma malignum miatt végzett kimetszések – amennyiben a beteg klinikailag nyirokcsomó negatív – lehetőség szerint sentinel nyirokcsomó meghatározás mellett kell, hogy

történjenek. Kivételt csupán az in situ (Stage 0) és Stage Ia betegek képeznek, ezekben a betegcsoportokban az elvégzett klinikai vizsgálatok nem mutattak hozzáadott előnyt a sentinel nyirokcsomó eltávolítás esetén (19).

A primer tumor leszakadt daganatsejtjei nem véletlenszerűen, hanem meghatározott úton, szabályszerűen érik el nyirokáramlással a sorban az első helyen álló drenáló nyirokcsomót. Ez – a nyirokregió kapujában álló, a regionális áttétképződésnek leginkább kitett nyirokcsomó – a sentinel (őrszem) nyirokcsomó. Bebizonyosodott, hogy ha az őrszem nyirokcsomó áttétmentes, akkor az adott nyirokrégió többi nyirokcsomója nagy valószínűséggel szintén áttétmentes. Ha a tumorszövetbe vagy a tumor/tumorág köré radiokolloidot ± vitális festéket fecskendezünk, a jelzőanyag ugyanazt az utat járja be, mint a leszakadt daganatsejt; a nyirokúton végighaladva eléri az őrszem nyirokcsomót, amelyben elakad, felhalmozódik. (A subcapsularis sinusokban elhelyezkedő macrofág sejtek fagocytálják.) Ezáltal a nyirokcsomó nukleáris mérőműszerrel detektálhatóvá, leképezhetővé válik, a vitális festék pedig vizuális navigációt, valamint megerősítést ad az operációt végző team-nek. Az őrszem nyirokcsomó sebészi eltávolítását, részletes szövettani vizsgálatát követően áttétmentessége esetén

- a beteg életminőségét rontó (pl. seromaképződés, lymphoedema, végtagfájdalom, mozgáskorlátozottság) regionális blockdissectio mellőzhető,
- a nodalis stádiummegállapítás pontosabbá tehető.

A peritumoralis radiokolloid befecskendezéssel feltérképezhetők a drenáló nyirokregiók, amelyek száma (így az őrszem nyirokcsomók száma is) középvonali melanomák esetén (pl. törzs) gyakran 1-nél több. A sentinel nyirokcsomó biopszia tehát lényegében egy minimálisan invazív staging eljárás, mely során mikroszkóposan megjelenő nyirokcsomóáttétek felfedezése a cél (20,21,22).

Szisztémás kezelések

A melanoma szisztémás (adjuváns) kezelése a patológiai/klinikai stádiumoktól függ.

- **Stádium I.:** Adjuváns kezelést nem igényel, ebben az esetben a sebészeti kimetszés elégséges, nem áll fent távoli metastasis kialakulásának veszélye.
- **Stádium II.:** Ulcerált/érbe törő tumor esetén adjuváns interferonkezelés javasolt. (heti 3x3-10M I.U. interferon α sc.). Nagy betegszámú, randomizált vizsgálatok foglalkoztak az alkalmazott/ szükséges interferonmennyiségekkel. Az alacsony és közepes (intermediate) dózisú interferonkezelések hatástalannak bizonyultak (23,24). A magas dózisú interferonkezelések lokális tumorentességben és a teljes túlélésben is előnyt mutattak (25,26).
- **Stádium III.:** DTIC monoterápia 250 mg/m² 5 napig 28 naponta ismételve Interferon-α heti 3x4,5-10 M.I.U. sc. DTIC-interferon-α kombinált kezelés javasolt.
- **Stádium IV.:** Kombinált chemoterápia (pl. Bleomycin-Oncovin-Lomustin-Dacarbazin: DTIC-fotemustin, DTIC-cisplatin), esetleg Temodozolamide. (27,28,29)

Új lehetőségek a melanoma szisztémás kezelésében

Az Ipililumab egy monoclonális antitest 2011-óta engedélyezett szer az USA-ban az előrehaladott melanomás betegek kezelésében. Mind önállóan, mind különböző hagyományos szerekekkel kombinációban előnyt mutatnak a betegek túlélésében (30,31).

A metastaticus melanomás betegek közel 45%-ában a tumorok BRAF mutációt mutatnak. Vemurafenib egy specifikus mutált BRAF receptor gátló szer, mely kombinációban túlélésbeli javulást mutatott előrehaladott melanomás betegek esetén (32). Ezek a szerekek hazánkban csupán klinikai vizsgálatok keretein belül érhetőek el, további vizsgálatok folyamatban vannak.

Sugárkezelés

A melanoma malignum sugárkezelése különböző indikációk alapján történhet.

1. Definitív irradiáció. Definitív irradiációt nagyon ritkán végzünk, mivel a melanoma primer el látását a sebészet képezi. Ha a beteg általános állapota nem engedi a műtétet (inoperábilis), vagy elutasítja vagy a tumor elhelyezkedése/mérete miatt csak súlyos mutilációval vagy aránytalanul nagy rekonstrukcióval végezhető (pl. arc, talp), a radioterápia indikációja megalapozott. Ez esetben – amennyiben nem palliatív intencióval kezelünk – törekedni kell a minél magasabb, lehetőleg 60-70 Gy összdózisú sugárkezelés leadására. A melanoma sugárkezelése során számos tanulmány foglalkozott a hypofractionált (tehát nagyobb frakciódózisban leadott) kezelésekkel. A tanulmányok eredményei rámutattak, hogy a hypofractionálással alkalmazott kezelések azonos eredményt hoztak, mint a konvencionális frakcionálás mellett alkalmazottak (33,34,35).

Önálló sugárkezelést elsősorban in situ melanoma, azaz lentigo maligna esetén végzünk, mely rendkívül hatékony, a lokális kontroll 7% körül van. Mikroszkópos terjedés gyakran előfordul a makroszkópos daganattól viszonylag távol is, így nagy, minimum 2 cm-es biztonsági zóna ajánlott a GTV-körül.

A radioterápiát hasonlóan a bőrtumorokhoz az esetek túlnyomó többségében elektron- vagy felületes rtg-terápiával végezzük, de a felületi brachyterápia is jó kezelési alternatíva. Elektronkezelés során bolus alkalmazása kötelező. A betegek szimulációs protokollja a gyakorlatos fejezetben található. A kívánt összdózis – a tumor méretétől függően – hipofractionálva 45-54 Gy (9x5Gy minden második nap, 20x2,5-2,7Gy naponta) vagy 60-66 Gy konvencionális, 2Gy-es frakciódózisokkal.

2. Postoperatív sugárkezelés. Adjuváns sugárkezelés indikált az alábbiakban felsorolt fokozott kockázatú esetekben, ahol a radioterápia több, mint 50%-kal csökkenti a recidíva kockázatát.

Ezek a rizikófaktorok a következők (33):

Primer tumor:

- R0 de adekvát sebészi szél nem érhető el
- R1-2, amennyiben reexcisio nem jön szóba
- Lokális recidíva

Nyirokrégió:

- ≥ 3 nyirokcsomó érintett
- patológiai leletben extracapsularis terjedés (ECE) látható
- 3cm-nél nagyobb nyirokcsomóáttét
- fej-nyak>axilla>inguina lokalizáció
- pNx
- recidíva megelőző sebészetet követően

A tumorágy kezelése a fentiekben már leírt felületi besugárzási technikákkal történik. A nyirokrégiók postoperatív kezelése CT alapú 3D tervezéssel történik. A dózis 50-60 Gy 20-30 frakcióban. Makroszkópos reziduum esetén dóziségszítés javasolt 66-70 Gy-ig, mindig mérlegelve a várható klinikai hasznot és a kezelésünk okozta mellékhatásokat (pl. lymphödéma).

3. Palliatív sugárkezelés. Palliatív, tüneti kezelést panaszt okozó (fájdalom, vérzés, neurológiai tünetek stb.) inoperábilis, incurabilis lokorégióális betegség, valamint távoli metastasisok (agy, csont stb.) esetén végzünk. Palliatív radioterápia esetén hipofractionált kezelésre törekszünk:
- teljes agyi irradiáció 10x3 Gy, 5x4 Gy (sztereotaxiás besugárzás válogatott esetekben szóba jöhet)
 - csontmetastasis: 5x4 Gy, 1-2x 8 Gy
 - lokoregionális betegség: 5x4-5,5Gy, 10x3 Gy, 6x6 Gy (1 frakció/hét): nagyobb gócdózisok (5x4 Gy, 1-2x 8Gy, 15x3)

A kezelést mind 2D, mind 3D tervezés alapján végezhetjük.

Betegkövetés

A korai (Stage 0) stádiumú betegeknél is szükséges évente minimum egy alkalommal (kedvezőbb esetben két alkalommal) dermatológiai kivizsgálást elvégezni (36). A Stage Ia-IIa betegeknél 5 évig 3-6 havi rendszerességgel javasolt a felülvizsgálat, külön kitérve az érintett területek nyirokcsomó-régióinak vizsgálatára (37).

Stage IIb-Stage IV betegeknél az első két évben 3 havonta, az ötödik évig félévente javasolt a dermatológiai kivizsgálás, 6 havonta labor kontrollal, és évente minimum egyszer megfelelő képalkotóval (CT, MR, PET, UH) kiegészítve a vizsgálatokat (38).

Recidívák kezelése

Amennyiben a követés során kiújulás jelentkezik, a terápiás lehetőségeket a korábbi kezelések, illetve a kiújulás jellege szabja meg. Melanoma esetén a recidívák döntő többsége az első 5 évben jelentkezik. Természetesen a recidívákat lehetőség szerint szövettanilag (vékonytű-biopszia, excisio stb.) igazolni kell (előrehaladott esetekben egyértelmű képpalkotón leírt eltérések esetén pl. multiplex agyi metastasis, ettől eltekinthetünk).

Ajánlott irodalom

Carlos A. Perez: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2004.

Kásler Miklós (szerk.). *Az onkológia irányelvei*. B+V Lap és Könyvkiadó Kft. 2001.

Németh György (szerk.). *Sugárterápia*. Springer Tudományos Kiadó Kft. 2001.

Felhasznált irodalom

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E., *Cancer Statistics*, 2010. CA. *Cancer J Clin* 2010;caac.20073.
2. National Cancer Institute. *Surveillance Epidemiology and End results*. 2008. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
3. Naeyert JM., Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med*. 2003;349:2233-2240.
4. Rigel DS., Rivers JK., Kopf AW., et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer*. 1989;63:386-389.
5. Ivry GB., Ogle CA., Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg*. 2006;32:481-492.
6. Tsao H., Atkins MB., Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351:998-1012.
7. Balch CM., Carducci M., Byrd DR., eds. *AJCC Cancer staging manual (ed 7)*. New York: Springer-Verlag New York, LLC;2009.
8. Paek SC., Griffith KA., Johnson TM., et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109:100-108.
9. Sondak VK., Taylor JM., Sabel MS., et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:247-258.
10. Azzola MF., Shaw HM., Thompson JF., et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from single center. *Cancer*. 2003;97:1488-1498.
11. Gimothy PA., Elder DE., Fraker DL., et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2007;25:1129-1134.
12. Clark PB., Soo V., Kraas J., et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg*. 2006;141:284-288.
13. Brady MS., Akhurst T., Spanknebel K., et al. Utility of preoperative (18) f fluorodeoxyglucose- positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:525-532.

14. Buzaid AC., Sandler AB., Mani S., et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol*. 1993;11:638-643.
15. Veronesi U., Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg*. 1991;126:438-441.
16. Cohn-Cedermark G., Rutqvist LE., Andersson R., et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000;89:1495-1501.
17. Khayat D., Rixe O., Martin G., et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003;97:1941-1946.
18. Thomas JM., Newton-Bishop J., A'Hern R., et al. Excision margins in high risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350:757-766.
19. Morton DL., Cochran AJ., Thompson JF., et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicentric trial. *Ann Surg*. 2005;242:302-311; discussion: 303-311.
20. Johnson TM., Sondak VK., Bichakjian CK., Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:19-27.
21. Bleicher RJ., Essner R., Foshag LJ., et al. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2003;21:1326-1331.
22. Ranieri JM., Wagner JD., Wenck S., et al. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:927-932.
23. Hancock BW., Wheatley K., Harris S., et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:53-61.
24. Eggermont AM., Suciú S., MacKie R., et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1189-1196.
25. Kirkwood JM., Strawderman MH., Ernstoff MS., et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7-17.
26. Eggermont AM., Suiciú S., Ruka W., et al. EORTC 18961: Post-operative adjuvant ganglioside GM2-KHL21 vaccination treatment versus observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: 2nd interim analysis led to an early disclosure of the results (abstract). *J Clin Oncol*. 2008;26(suppl 15):9004.
27. Serrone L., Zeuli M., Sega FM., Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000;19:21-34.
28. Middleton MR., Grob JJ., Aaronson N., et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158-166.
29. Smith FO., Downey SG., Klapper JA., et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma on renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA*. 1994;271:907-913.
30. Hodi FS., O'Day SJ., McDermott DF., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
31. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-2526.

32. Flaherty KT., Puzanov I., Kim KB., et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:809-819.
33. Beadle BM., Guadagnolo BA., Ballo MT., et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1376-1382.
34. Chang DT., Amdur RJ., Morris CG., Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1051-1055.
35. Sause WT., Cooper JS., Rush S., et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:429-432.
36. Ferrone CR., Ben Porat L., Panageas KS., et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA.* 2005;294:1647-1654.
37. Crowley NJ., Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg.* 1990;212:173-177.
38. Basseres N., Grob JJ., Richard MA., et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology.* 1995;191:199-203.

5. FEJ-NYAK DAGANATOK

Epidemiológia

Az ajak- és szájüregi tumorok mortalitása rohamosan növekszik. Magyarország mind férfiak, mind nők tekintetében e daganatok a nemzetközi halálozási listán a legelőkelőbb helyet foglalják el.

A többi daganathoz hasonlóan a kialakulásban valószínűleg genetikai faktorok, illetve környezeti ártalmak együtt játszanak szerepet. A fej-nyak daganatos betegek több mint 90%-a évtizedek óta dohányzó és rendszeres alkoholfogyasztó, akik káros szenvedélyükről többnyire nem tudnak lemondani. Gyakran a családi és szociális háttér is rendezetlen. A daganat kezelési tervének kialakításakor ezeket a tényezőket is figyelembe kell vennünk. Lehetőség szerint olyan kezelési formát kell választanunk, amely az általa okozott életminőség-romlást is figyelembe véve, arányban van a tőle várható terápiás hatás mértékével. Az epidemiológiai tényezők között emellett szerepet játszhatnak a nem megfelelő táplálkozási szokások (pl. fűszeres, füstölt ételek), kémiai karcinogének (pl. füst, por), hosszan tartó mechanikus irritáció (pl. rossz protézis, elhanyagolt fogazat) és megelőző sugárkezelés. A hosszú ideje fennálló karcinogén hatás következtében a felső emésztőtraktus és a légutak nyálkahártyája is károsodik, ezért gyakori a második, harmadik primer tumor – akár szinkron – kialakulása ezekben a régióban.

Oki összefüggés mutatható ki a humán papillomavírus- (HPV) fertőzés és a szájüregi, nyelv-, garat- és gégerákok egyes típusai között is. A kimutatott vírusok többsége magas rizikójúnak bizonyult (16, 18, 31), köztük a leggyakoribb a 16-os szerotípus. Nőkben a HPV-pozitív tumorok gyakoribbak. A fertőzés szexuális szokásokkal is összefügg. Ehhez azt kell tudni, hogy a HPV-vírussal a férfiak egy része is fertőzött, de esetükben ez általában nem okoz látható tüneteket és nem alakít ki betegséget a nemi szervben. Viszonylag gyakori lehet tehát egy olyan vírusterjedési út, amelynek során a HPV-vel fertőzött méhnyakról a vírus a férfi nemi szervre kerül, majd onnan – orális szex során – a szájüregbe fertőzi meg. A HPV-fertőzés a szájüregben enyhe nyálkahártya-elváltozásokkal kezdődik, ami fájdalomtalan, fehéres színű folt formájában jelentkezik. Ez egyszerűen, kis műtéti beavatkozással eltávolítható.

A HPV-fertőzés okozta fej-nyaki daganatok különböznek a dohányzás és túlzott alkoholfogyasztás hatására kialakuló fej-nyaki rákaktól. Gyakrabban jelennek meg 50 éves kor alatt, nőkben, nem dohányzóknál és nem alkoholizálóknál. Ez esetben is laphámrákról van szó, de érzékenyebbek a sugárkezelésre, kevesebb a kiújulás és az áttét, egyben jobb a betegek prognózisa is. Felvetik még egyéb vírusok szerepét is a tumorgenezisben, mint pl az Epstein-Barr-vírust az epipharynx daganatok kialakulásában.

A fej-nyak daganatos betegek jelentős része helyileg előrehaladott stádiumban (50-60%) vagy távoli áttétes betegséggel (10%) kerül felfedezésre. A fej-nyak daganatok elsősorban a helyi és/vagy regionális kiújulásra hajlamosak. Legmagasabb a recidívaarány az első 3 évben, az összes stádiumra vonatkoztatva 50-60%-os. Helyileg előrehaladott stádiumú, rosszul differenciált daganatoknál számolnunk kell távoli áttétek megjelenésével (10%), ugyanakkor a túlélőkben szignifikánsan magasabb a második primer tumor (tüdő, nyelőcső) kialakulásának esélye (3-7%/év) is.

Anatómiai régiók és alrégiók

A **szájüregi** daganatok a szájnyálkahártya, a felső alveolaris nyúlvány és fogíny, az alsó alveolaris nyúlvány és gingiva, a kemény szájpad, illetve a nyelv (nyelv hát és nyelv szél a papilla vallata előtt, a nyelv alsó felszíne) valamint a **szájfenék** területén jelenhetnek meg. Az összes fej-nyak rosszindulatú daganat közel 20%-a szájfenéki kiindulású, s ez a szám az utóbbi évtizedekben jelentősen növekszik. A **garat** daganatait a három anatómiai régió – epi-, meso-, hypopharynx – szerint tárgyaljuk. Az **epipharynx** daganatai – szöveti sokféleségük ellenére – általában sugárérzékenyek, sebészi kezelésük – anatómiai okok miatt – nehéz és sokszor eredménytelen. Az **oropharynx** régió magába foglalja a tonsillaris régiót és garatíveket, lágyszájpadot, nyelgyököt, garatfalat. A **hypopharynx** alrégiói a következők: sinus pyriformis, hátsó garatfal, retrocricoid régió.

A primer **gégedaganatok** kiindulási helyük szerint lehetnek **supraglotticus** (epiglottis, aryepiglotticus redő, arytenoidealis terület, Morgagni-tasak, álhangszalagok), **glotticus** (hangszalagok, elülső és hátsó commissura), illetve **subglotticus** megjelenésűek.

Az **orr- és melléküreg**-daganatok esetén a következő anatómiai régiókat különítjük el: sinus maxillaris (jobb/bal), orrüreg (lateralis fal/orrsövény/orrfenék/vestibulum), sinus ethmoidalis.

Tünetek

A primer tumor okozta első tünetek elsősorban a daganatos lokalizáció, ill. kiterjedtség függvényei. Az epipharynx tumorok leggyakoribb első tünete a nyaki terime megjelenése. Ezen kívül orrdugulás, orrvérzés, fül-fájás, halláscsökkenés, fejfájás, torokfájdalom, mandibularis neuralgia fordul elő. A betegek egy részénél a koponyalapi infiltráció következményeként agyidegtünetek is észlelhetők. A mesopharynx tumoroknál a vezető tünet a torokfájdalom, nyelési nehezítettség, valamint fülbe sugárzó fájdalom, előrehaladottabb stádiumban szájjár. A szájüreg tumorainál a klinikai tünetek égő, csípő érzéssel, nyelv-fájdalommal, szájüregi diszkomfortérzéssel, esetleg foglázulással, ínsorvadásra jellemző panaszokkal kezdődnek, későbbiekben nyelvfixáció, szájjár, étkezési és artikulációs panaszok jelentkeznek. A hypopharynx illetve supraglotticus tumoroknál a nyelési fájdalom, nyelési nehezítettség, fülbe sugárzó fájdalom, rekedtség dominál. A kisméretű

glotticus daganatoknál intermittáló vagy hetekig fennálló, nem múló rekedtség hívhatja fel a figyelmet. A subglotticus tumoroknál nem ritka a stridoros légzés. A melléküreg-daganatok hosszú ideig tünetmentesek, a panaszokat elsősorban előrehaladott stádiumban okoznak, melyek a környezeti infiltrációval függnek össze: orrdugulás, orrvérzés, arcduzzanat, arcba sugárzó fájdalom, kettős látás, exophthalmus, periorbitális ödéma, arckoponya-destrukció, foglázulás, keményszájpad duzzanata, fekélye, sipolya, agyideg-tünetek.

Nyaki nyirokcsomóáttét az esetek több mint a felében jelen van a diagnózis pillanatában.



5.1. ábra: Mesopharynx tumoros beteg nagy kiterjedésű nyaki nyirokcsomóáttéte a középső-alsó jugularis régióban

Az okkult, azaz nem látható mikroszkópos nyirokcsomóáttétek valószínűsége a fej-nyaki daganatok többségében több mint 20%, így a nyirokrégiók kezelése (azonos oldali vagy mindkét oldali) a terápiás ellátás részét képezi. Ismeretlen eredetű nyaki nyirokcsomó-metastasis esetén a leggyakoribb primer forrás a nyelvgökök, a tonsilla, a sinus pyriformis, valamint a nasopharynx.

Szövettani típus

A fej-nyaki daganatok 95%-át laphámrákok alkotják, emellett malignus mesenchymalis laesiók, adenocarcinomák, átmeneti sejtes carcinomák, lymphomák fordulnak elő. Rákmegelőző állapotnak számít a hám súlyos dysplasiája és in situ carcinomája, melyek a nyálkahártyák felszínén bárhol előfordulhatnak, tulajdonképpen intraepithelialis laesiók. A felszíni fokozott elszarusodása miatt gyakran leukoplakia klinikai képében jelenik meg.

A daganatokat differenciáltságuk alapján hagyományosan három csoportba sorolják: jól differenciált (Grade (Gr.) 1), közepesen differenciált (Gr. 2), és rosszul differenciált (Gr. 3). Az osztályozás alapját a mag polymorphia, osztódási aktivitás, valamint keratinizáció képezi.

Diagnosztikai algoritmus

Anamnézis során a szokásos adatok mellett rögzítésre kerülnek: daganatos betegség előfordulása a családban, alkoholfogyasztás, dohányzás, izgatószeres fogyasztása, munkahelyi, környezeti hatások, a száj ápoltsági foka, a táplálkozási szokások, a pre-kancerózisok megléte (leukoplakia, gyulladás).

Laboratóriumi vizsgálat: rutin vérkép, vércsoport, részletes coagulogram és klinikai kémia.

Fizikális vizsgálat: megtekintés (két nyelvlappal történő feltárással), tapintás (a kóros küllemű nyálkahártya-területek és a nyak bimanuális vizsgálata), dokumentáció (rajz, fotó). **Indirekt, direkt endoszkópos vizsgálatok**, melyek során a garat-gége tumorok lokális kiterjedése pontosabban feltérképezhető, egyben szövettani mintavétel is elvégezhető.

Képpalkotó vizsgálatok:

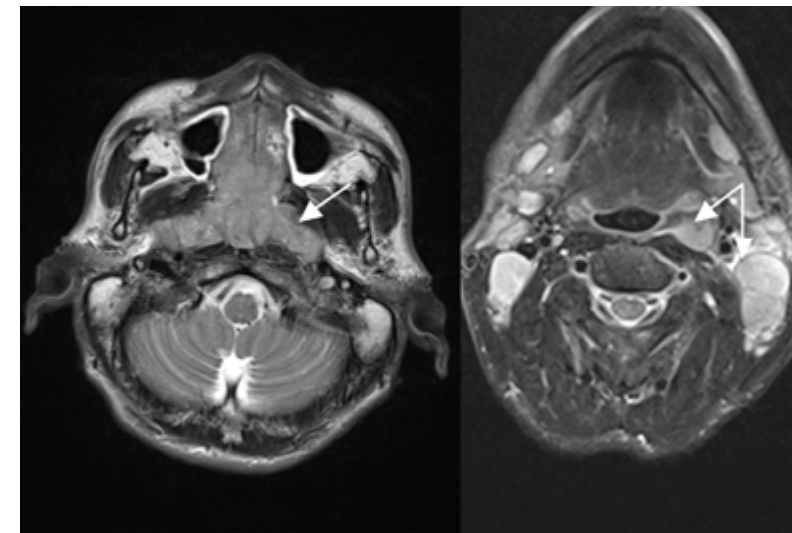
Nyaki UH-vizsgálat: tájékozódó eszköz a regionális nyirokcsomók állapotának megítélésére, használható cytológia **mintavétel** navigálására.

Nyaki CT/MRI-vizsgálat (5.2. ábra): alapvető staging vizsgálatok. Információt nyújtanak a tumor és környezete viszonyáról, és pontos képet alkothatunk a nyaki nyirokcsomók állapotáról is. Mivel az MR lágyrészfelbontása kiváló és ábrázolása többsíkú, a legjobb információt nyújtja a lágyrészelváltozások eredetéről, kiterjedéséről, az intracranialis, perineuralis terjedésről, a prae-vertebralis fascia-, csontvelő érintettségéről, ezáltal kulcsfontosságú a kezelési mód megválasztásában. Tumorterjedés meghatározására az MR általános pontossága 90-96%. A kiváló anatómiai ábrázolást olyan funkcionális MR-vizsgálatokkal egészíthetjük ki, mint a dinamikus kontrasztos vagy diffúzió súlyozott MR-képpalkotás. Ezen vizsgálatok a tumorban/nyirokcsomóban zajló perfúziós, diffúziós viszonyokat képezik le, így előrevetíthetik a terápiára bekövetkező választ anélkül, hogy érdemi klinikai-térfogati regressziót látnánk. A jövőben e vizsgálatok a terápiás válaszmonitorozás kulcsfontosságú szereplőivé válhatnak. A mellkasi, ill. hasi viszonyok megítélésére a hagyományos mellkas-röntgenvizsgálat, ill. hasi UH-nál pontosabb képet fest a *mellkas és/vagy hasi CT-vizsgálat*, főként ha metasztázis, második primer tumor gyanúja merül fel. A nyelési röntgenvizsgálat szinkron nyelőcsőtumor kimutatására, illetve nyelőcső-érintettség tisztázására használatos. A *PET/CT-vizsgálat* (5.3-4. ábra) szerepe elvitathatatlan *ismeretlen eredetű nyaki nyirokcsomó-metastasis* esetén, azaz a fentiekben felsorolt vizsgálatokkal nem igazolható primer tumor keresésére. PET/CT-vel az esetek 25-40%-ában detektálható a primer tumor. A PET/CT szóba jöhet előrehaladott stádiumú, differenciálatlan daganatoknál a távoli metasztázisok kizárására, valamint a terápiás vá-

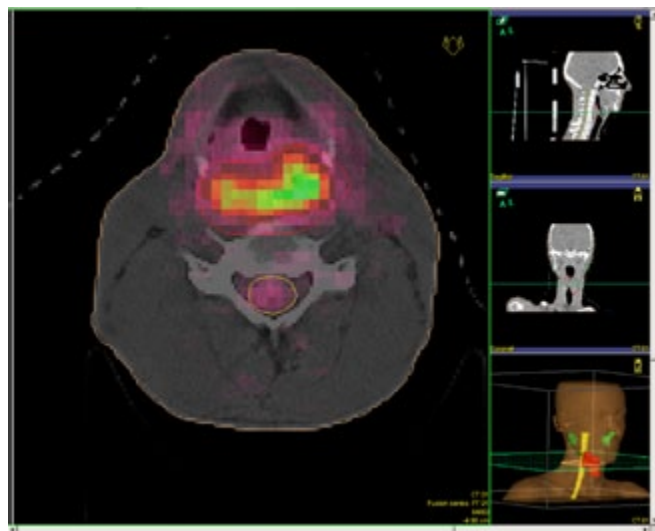
lasz monitorozására, kisméretű recidívák vagy perzisztáló daganatok kimutatására. Mellékletként szinkron második daganatok (tüdő, nyelőcső) is diagnosztizálhatók vele. Rohamos ütemben növekszik felhasználása a besugárzás-tervezésben is.

Szövettani vizsgálat

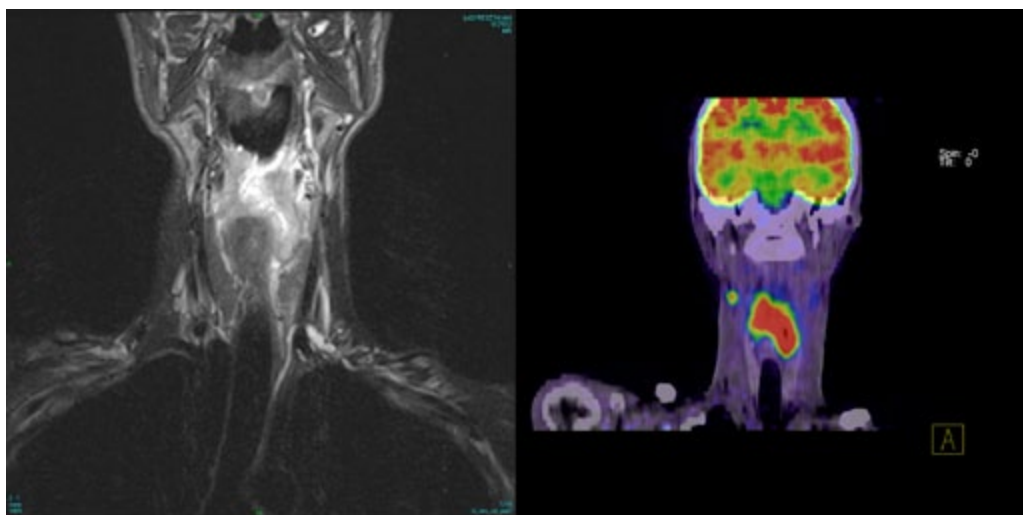
A primer ellátás előtt minden esetben kötelező a tumorból **próbakimetszés**. Az excisio helyét pontosan le kell írni, ill. dokumentálni. Az **aspirációs citológia hasznos** kiegészítő eljárás lehet elsősorban a nyaki csomóáttétek, ill. nyálkahártyával fedett tumoros léziók esetében. A műtét alatti (intraoperatív) szövettani vizsgálat célja a sebészi kimetszés ép szélének és a nyaki nyirokcsomók tumoros infiltráltságának igazolása vagy kizárása. A postoperatív szövettani vizsgálat a műtéti úton eltávolított specimen részletes szövettani feldolgozását jelenti a WHO-osztályozás alapján. A szövettani vizsgálat a következőkről nyilatkozik: szövettani típus-altípus, patológiai T,N státusz, differenciáltsági fok (Gr 1-3), terjedési mintázat (expanzív vs. infiltratív), reszekciós szélék (érintett, szabad ≥ 5 mm; < 5 mm: közeli), proliferációs aktivitás, lymphovasculáris és perineurális terjedés, nyirokcsomó-metasztázisok száma, lokalizációja, tokon kívüli terjedése (extracapsularis extenzió-ECE), HPV-infekció jelenléte.



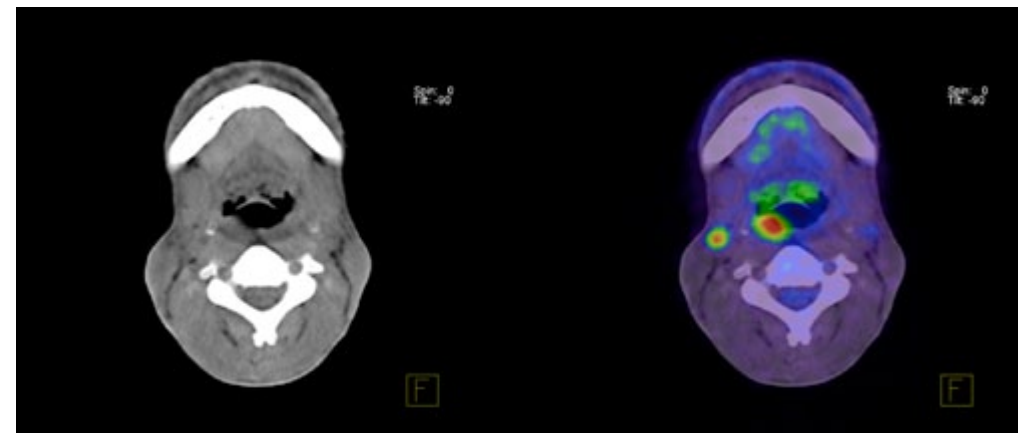
5.2. ábra: Nyaki MR: Mko-i parapharyngeális régiót, lágyszájpadot, orrüregét infiltráló epypharynx tumor (nyíl) (a) bo-i retropharyngealis, ill. bilaterális nyaki nyirokcsomóáttétekkel (nyíl)



5.3. ábra: PET/CT: Hypopharynx tumor kóros radiofarmakon felvétellel



5.4. ábra: Nagy kiterjedésű, nyirokcsomó áttétet adó gégetumor coronalis MR illetve PET képe



5.5. ábra: Hypopharynx tumor nativ CT (bal oldali ábra), valamint PET-CT fúziós képe (jobb oldali ábra)

Prognosztikai faktorok

- Tumorról összefüggő:

	Kedvező	Kedvezőtlen
TNM	T1-T2, N0	T3-T4, N+(főként \geq N2b), M+
Primer tu v recidíva	primer	recidíva
Lokalizáció	gége, epypharynx	szájüreg, hypopharynx
Szöveti faktorok		
differenciáltság	Gr.1-2	Gr. 3 (rosszul differenciált)
terjedési mintázat	expanzív	infiltratív
reszekciós szélek	ép	érintett
lymphovasculáris invázió	nincs	van
perineurális invázió	nincs	van
ECE	nincs	van

- *Beteggel összefüggő:* a beteg kora, *általános*, szellemi és lelki *állapota*, szociális helyzete, tápláltsága, táplálkozási képessége, compliance-e, kezelés előtti, alatti *hemoglobin statusa*
- *Kezeléssel összefüggő:* a kezelőorvos/munkacsoport szakmai felkészültsége, földrajzi, helyi kezelési hagyományok, anyagi és technikai lehetőségek; *radioterápia időtartama – terápiás*

szünetek kerülése (1 hét terápiás szünet 7-10%-os csökkenést jelenthet a lokális kontrollban); adjuváns kezelésnél a *műtét–sugárkezelés között eltelt idő ≤ 6 hét*)

A kezelés általános elvei

A kisszámú, korai stádiumban diagnosztizált daganatoktól eltekintve, a komplex onkoterápia (sebészet, gyógyszeres kezelés, sugárterápia) általában eredményesebb, mint a monoterápia bármely formája. Ezért a daganat kezelésének megválasztását a fentiekben felsorolt prognosztikai faktorok figyelembevételével multidiszciplináris munkacsoport hozza meg, melynek tagja a fül-orr-gégész, szájszész, sugárterápiás, klinikai onkológus radiológus, patológus, pszichológus szakorvos.

Sebészet

A fej-nyak sebészetre is vonatkoznak az onkológiai sebészet alapelvei, azaz törekedni kell a tumor maximális, egy blokkban, épben, sérülésmentesen történő eltávolítására a funkció és esztétikum megtartása vagy szükség esetén helyreállítása mellett. Nagy általánosságban elmondható, hogy szájüregi, illetve a kevésbé sugárérzékeny, gégeire gyorsan terjedő hypopharynx daganatoknál a sebészetnek kiemelkedő szerepe van a primer ellátásban. A sugárérzékeny epipharynx tumoroknál a daganat lokalizációját tekintve a komplett reszekció lehetőségei limitáltak, így itt a radioterápia dominál. A szájgarat és gége tumorainál a funkciómegőrzés fontos szempont lehet, így sugár-, illetve radiokemoterápia élvezhet elsőbbséget, a műtéti megoldást perzisztáló vagy recidíváló folyamatok ún. salvage kezelésére tarthatjuk fenn. Viszont porcot destruáló, kifejezett necrosist mutató, véglegesen károsodott funkciójú szervnél a sebészet élvez prioritást. A sebészi irrezekabilítás példáit jelentik a praevertebralis fascia, carotis interna, koponyaalap, mediastinum érintettsége.

A *sebészi beavatkozás* jelentheti *maga a* daganat destrukcióját vagy a tumor vagy tumor által érintett szerv (pl. gége) eltávolítását. Nagyméretű daganatok eltávolításakor a kialakult defektus fedésére rekonstrukciós műtetre is szükség van (pl. szájüregi daganatoknál mandibulaképzés).

Lehetnek funkcionális, illetve radikális nyaki disszekciók. Tapintható, klinikailag pozitív nyaki nyirokcsomó esetén az utóbbit végezzük.

Kemoterápia

A **kemoterápia** lehet intravénás intraarteriális. A szisztémás kemoterápia célját tekintve lehet: **indukciós, adjuváns, palliatív**, sugárkezeléssel kombinálva **radiokemoterápia (RKT)**. Az intraarteriális kezeléseket ritkán, elsősorban salvage megoldásként, recidívák kezelésére használják.

Indukciós (neoadjuváns) kemoterápia

Elve: műtét vagy sugárkezelés előtt a kemoterápia feltételei kedvezőbbek: jobb a vérellátás, a compliance, a dózistolerancia. Elsődleges célja a daganattömeg csökkentése, mely javítja a **szerv-funkciók megőrzésének esélyét** (gége, algarat) és a **disszemináció esélyét is csökkenti**, főleg teljes remisszió esetén. A **ciszpaltin, 5-fluorouracil** tartalmú indukciós kemoterápia metaanalízisek alapján szignifikánsan hatékonyabb, mint a korábban alkalmazott egyéb kemoterápiák, viszont a standard kezelést jelentő szimultán RKT-nál szerényebb eredményeket produkálnak. Az új kemoterápiás szerekkel, mint például a mikrotubulus stabilizáló **docetaxellel kibővített ciszpaltin, 5-fluorouracil (TPF) indukciós kemoterápia** viszont szignifikánsan növelte a betegek túlélését. Tekintettel, hogy a szimultán RKT-val kezelt betegek loko-regionális kontrollja a modern sugárterápiás érában sokat javult (3 éves lokális kontroll eléri a 70%-ot!), és a betegek megérik a távoli metastasisok jelentkezését, ezért új irányvonalként az indukciós kemoterápiát klinikai vizsgálatokban radiokemoterápia követi. A közelmúltban megjelent publikációk szerint az indukciós kemoterápia RKT-hoz adva csökkenti a távoli metastasisok számát, de nem hoz túlélésbeli előnyt a standard RKT-hoz képest.

Radiokemoterápia (RKT)

Radioterápiával egyidejűleg, szimultán végzett kemoterápia és/vagy biológiai terápia.

A módszer célja a sugárérzékenység növelése kemoterápiával (szinkronizáció, repair-gátlás, kemo- és radiorezisztens klónok kialakulásának gátlása), következményesen jobb loko-regionális kontroll elérése, mely képes a túlélést javítani. A radiokemoterápiás protokollban leggyakrabban **ciszpaltint alkalmazunk** önmagában vagy 5-Fluorouracillal kombinálva, beszűkült veseműködés esetén carboplattinnal helyettesítve.

A **definitív RKT** (amikor operáció nem történt, makroszkópos daganat van jelen), szignifikánsan csökkenti a lokális recidívák gyakoriságát és növeli a betegek teljes túlélését (abszolút túlélési előny 8%), így **lokálisan előrehaladott stádiumú tumorok (III-IV. stádium) esetén ez a standard kezelés**. Az intenzívebb kezelés magától értetődően mind az akut, mind a késői radiogén mellékhatások intenzitását, illetve arányát fokozza, így a körültekintő betegmegválasztás kritikus.

A **posztoperatív RKT** bizonyos rizikófaktorok jelenléte esetén hatékonyabb, mint a műtét után önmagában végzett sugárterápia. **Egyértelmű indikációt** jelent: az **érintett sebészi szél és/vagy nyirokcsomóáttétek extracapsuláris terjedése**. Ugyancsak RKT adható egyedüli RT helyett, ha az az alábbi rizikótényezők közül minimum kettő jelen van: pT3-T4 stádium, pN2 v pN3, pozitív alsó parajugularis vagy hátsó cervicalis nyirokcsomó-metastasis, lympho-vascularis inv, perineuralis invasio jelenléte, >6 hét eltelte a műtét óta.

Ami a **biológiai terápiát** illeti, a növekedési receptor blokkoló monoklonális antitest, a **cetuximab** radioterápiával kombinálva szignifikánsan javította a loko-régionális kontrollt és teljes túl-

élést lokálisan előrehaladott fej-nyak daganatos betegekben a csak sugárterápiához viszonyítva. A cetuximabbal végzett sugárkezelés azonban nem helyettesíti a standard RKT-t, viszont **kemoterápiára nem alkalmas betegeknél hatékony terápiás alternatívát jelenthet** az egyedüli RT-hoz képest.

Palliatív kemoterápia

A palliatív kemoterápia célja loko-regionálisan előrehaladott, vagy recidiváló és metasztatikus betegek progressziómentes és a teljes túlélésének meghosszabbítása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése. A kemoterápia monoterápiaként és kombinációs formákban egyaránt alkalmazható. A válaszadási arány monoterápia esetén 15-35%, kombinált kezeléskor 30-40%. Progresszió esetén a terápia megszüntetése, lehetőség szerint más terápia választása vagy optimális tüneti kezelés szükséges. A biológiai terápiák, köztük a cetuximab a definitív kezelése mellett a palliatív szisztémás kezelés repertoárját is képezi.

Sugárkezelés

Külső vagy percutan sugárterápia (EBRT)

Hasonlóan a kemoterápiához a sugárkezelés is lehet **definitív, posztoperatív** és **palliatív célú**. Palliatív kezelést elsősorban a lokális vagy metastaticus tünetek enyhítése céljából, az életminőség javítása miatt végzünk. **Salvage kezeléskor** akkor beszélünk, ha a korábban kuratív kezeléssel átesett beteg helyileg és/vagy regionálisan recidivál, és ezt a recidívát egyedi mérlegelést követően radikálisan kezeljük felvállalva a kezelésünk okozta magas toxicitást.

A fej-nyak daganatok sugárkezelése hosszú évekig 6-7 héten keresztülit kezelést jelentett, heti öt napban, napi 2 Gy frakciódózisok leadásával (**konvencionális frakcionálás**). Napjainkra viszont bizonyítást nyert, hogy a **konvencionális RT szisztémás kezeléssel kombinálva vagy a RT frakcionálási sémájának megváltoztatása** (akcelerált, hiperfrakcionált, hipofrakcionált RT) vagy akár **az utóbbi két módszer kombinálása javítja a lokális kontrollt és a gyógyulási esélyeket** lokálisan előrehaladott (T3-T4, N+) daganatok esetén. Ezért e tumorokat a fent említett módszerek valamelyikével kezelhetjük. Ezen kezelési sémák viszont nem javítják a terápiás ablakot, mivel növelik az akut és/vagy késői mellékhatások számát.

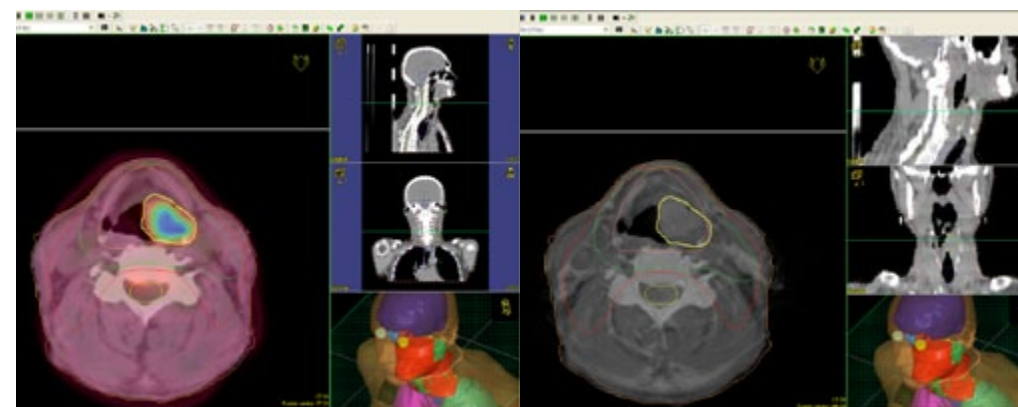
A fejnyak daganatok RT-jában új dimenziót nyitott a klinikai gyakorlatban immáron széles körben elfogadott, **nemzetközi konszenzusba foglalt CT alapú céltérfogat-definíció**, valamint a minél precízebb és konformálisabb, differenciált dózisközlést megvalósító, képi vezérléssel (IGRT) megtámogatott **intenzitásmódulált RT (IMRT)** megjelenése és rohamos elterjedése. Nasopharynx, oropharynx és melléküreg-daganatok esetén, IMRT alkalmazásával a parotisok, temporális

lebeny-, cochlea- és ophtalmicus struktúrák dózisterhelése, egyben késői mellékhatásaik szignifikánsan csökkenthetők. A lokális kontrollban, illetve túlélésben egyelőre nem mutatkozik előny.

Általánosságban kimondható, hogy **a fej-nyaki daganatok sugárkezelésének gold standard technikája a CT alapú 3D konformális (3D-KFRT) radioterápia. Amennyiben Intézeti szinten elérhető, különösen nasopharynx és melléküreg-daganatok esetében, IMRT javasolt.** A kezeléseket lineáris gyorsítón végezzük többnyire 6 MV foton kezeléssel.

Céltérfogat-definíció

A GTV -primer tumor+nyirokcsomóáttét(ek)- definíálásakor mindig a komplex (fizikális vizsgálat, endoszkópia, képalkotók) kivizsgálással meghatározott tumortérfogatot rajzoljuk be.



5.6. ábra: PET-CT (bal oldali ábra), valamint MR-CT (jobb oldali ábra) alapú céltérfogat-definíció 3 síkú, valamint 3D rekonstrukcióval. Látható, hogy a funkcionális képlakotó alkalmazásával a GTV (sárga vonal) definiálása nagy pontossággal elvégezhető. A CTV (klinikai tumor volumen – rózsaszín vonal), a PTV2 (szűkített tervezési céltérfogat – zöld vonal), valamint a PTV (tervezési céltérfogat – piros vonal) ugyancsak definiálásra került

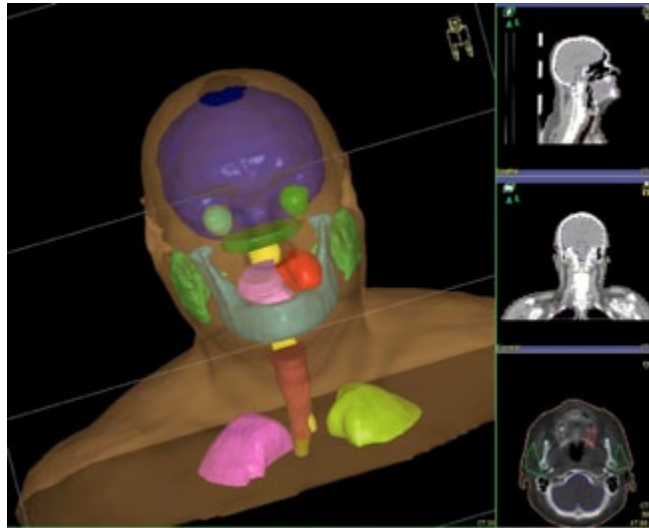
Definitív RT esetén a CTV-t (CTV-P/CTV-N) a GTV-ből 1-1,5 cm biztonsági zóna hozzáadásával képezzük, tiszteletben tartva a normál szöveti anatómiai határokat (pl. mandibula, csigolyák, platysma stb). Posztoperatív RT ideális esetében nincs makroszkópos tumor, így nem definiálunk GTV-t. Ez esetben a CTV-P/N a tumorágyat, azaz az eltávolított daganat/nyirokcsomó helyét jelöli. Az elektív (azaz a feltételezett mikroszkópius áttéteket tartalmazó) nyirokrégiók (CTV-E) kontúrozása nemzetközi konszenzuson alapuló protokollokat követ. A korai stádiumú glotticus (T1-2, N0, M0) tumorok esetén elegendő csak a gége kezelése tekintettel az alacsony arányú okkult nyirokcsomó-manifesztációra. Egyoldali nyirokrégió kezelése mindössze node negatív, korai tumorstádiumú (T1-2N0) egyoldali tonsilla, bucca-, fogíny-keményszájpadtumor esetén jön szóba. Az összes

többi esetben tekintettel a nagyarányú okkult nyirokcsomóáttétekre a bilaterális nyaki régiók kezelése szükséges.

Az **elektíven kezelendő nyaki régiók** tumorlokalizáció alapján klinikailag nyirokcsomó negatív betegeknél:

- Szájüreg: submentális, submandibularis, felső-középső parajugularis régió.
- Orrgarat: parapharyngealis, retropharyngealis, submandibularis, teljes parajugularis, hátsó cervicalis régió.
- Szájgarat: teljes parajugularis, submandibularis, retropharyngealis régió.
- Gége (supraglotticus, valamint lokálisan előrehaladott glotticus tu esetén): teljes parajugularis, ±retropharyngealis régió.
- Algarat, supraglotticus: teljes parajugularis±retropharyngealis régió.
- Orr- és melléküregek: submandibularis±submentális, felső parajugularis régió.

Patológiailag vagy klinikailag nyirokcsomó pozitív betegeknél többnyire bilaterális nyakat kezelünk. Amennyiben pozitív nyirokcsomó igazolódik a felső vagy az alsó parajugularis régióban, akkor előbbi esetben a retrostyloid régió, utóbbi esetben a supraclaviculáris régió is a klinikai céltérfogatunk része. A retropharyngealis régió kezelése kötelező tonsilla, illetve epipharynx tumoroknál, de ugyancsak megfontolandó kiterjedt nyaki manifesztaációnál, hátsó garatfali, ill. arra terjedő tumoroknál. A hátsó cervicalis régió kezelése kötelező epipharynx tumoroknál, megfontolandó nyirokcsomó pozitív betegeknél.



5.7. ábra: Rizikószervek a fej-nyaki régióban-3D rekonstrukció

Ismeretlen eredetű nyaki nyirokcsomó-metastasis esetén (amennyiben a PET/CT negatív) a CTV-t a kétoldali teljes parajugularis lánc, a retropharyngealis, az érintett oldali retrostyloid ±supraclaviculáris régió, valamint a leggyakoribb primer források (nyelvgyök, tonsilla, sinus pyriformis, valamint nasopharynx) képezik.

Berajzolandó rizikószervek. Parotisok, submandibularis nyálmirigyek, gerincvelő, tüdőcsúcsok, agytörzs, agy, szemek, n.opticus, chiasma, mandibula, lokalizációtól függően gége, trachea, nyelőcső, garatizmok, szájüreg, plexus brachiális.

Rögzítő eszközök. Betegrögzítésre koponyát, nyakat és vállat öntvényező hőre lágyuló termoplasztikus maszkot használunk. Szájüregi daganatok esetén nyelvét is használunk, melyet a nyelv és a maxilla közé ékelünk, így a maxillát távolíthatjuk a besugárzási mezőből. Részleteket ld. gyakorlatos fejezet.

Besugárzási technika

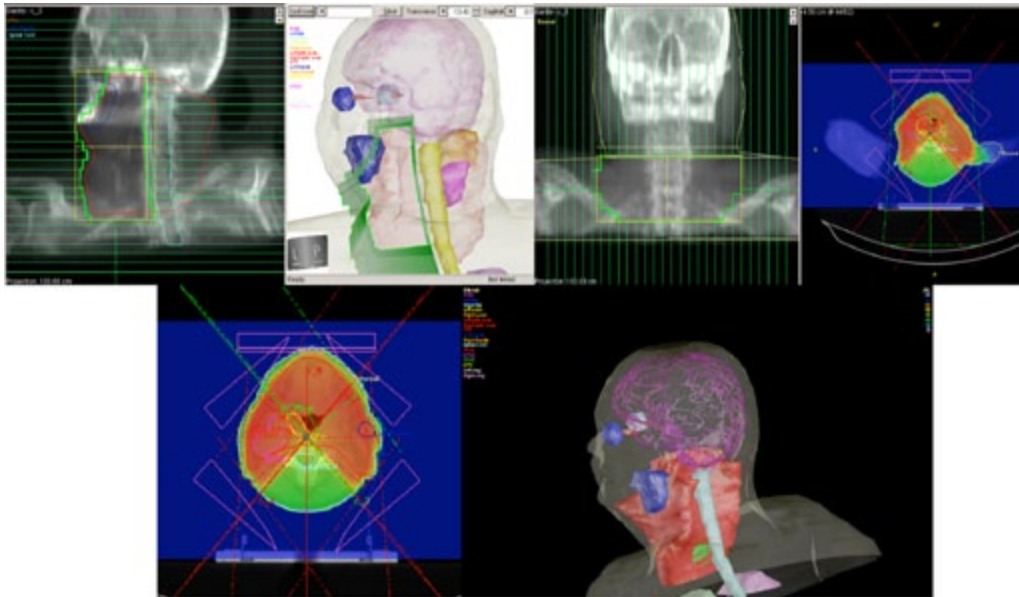
A CT alapú besugárzástervezés nemcsak a céltérfogat és rizikószervek pontos definícióját, hanem szofisztikált tervezési megoldások bevezetését is lehetővé tette.

A besugárzástervezés komplexitását és nehézséget elsősorban az adja, hogy magas dózist kell leadnunk nagyméretű céltérfogatokra, közvetlen közelükben számos rizikószervecel, melyek dózisterhelését körültekintő tervezéssel is maximum mérsékelni tudjuk. A besugárzástervezés mégis legnagyobb kihívása a bilaterális nyirokrégiók kezelése, melyek konkáv módon ölelik körbe a gerincvelőt. A gerincvelő toleranciadózisa (maximum dózis: 45 maximum 50 Gy) pedig nemcsak a kuratív (66-70 Gy), hanem a minimálisan leadandó elektív dózissal (50-54 Gy) is alacsonyabb.

A kifinomult 3D/IMRT tervezések előtt a kívánt dózis leadása ezért két lépésben történt. Első lépésben a teljes céltérfogatot magában foglaló 2 irányú, ékelt, opponáló mezőkből kezeltek, majd a mezőt 40-45 Gy-t követően beszűkítették a gerincvelő elé. A hátsó kitarított nyaki régió dózisértékeit pedig illesztett 7-12 MeV elektronmezőkből egészítették ki az elektív vagy kuratív dózissal. A jelenlegi modern 3D/IMRT kezelésekkel erre nincs szükség, a konkáv dóziseloszlás relatíve könnyen megvalósítható, az elektív vagy akár kuratív dózis megszűkítés nélkül egy lépcsőben kiszolgáltatható. A 3D/IMRT kezeléseknél többnyire 5-7 db, izocentrikus, koplánáris állómezőkből kezelünk.

A fejnyaki IMRT elegáns technikája a dinamikus ívkezelés (ld. modern sugárterápiás eljárások). Ennek egy formája a szimultán integrált boost (SIB), azaz a különböző kockázatú, egyben különböző dózist megkövetelő régiók nem szekvenciális, egyidejű, szimultán kezelése különböző frakciódózissal azonos kezelési periódussal.

Összefoglalva, bilaterális nyaki irradiáció, epipharynx, melléküregtumorok, SIB esetén amennyiben elérhető IMRT javasolt. Bilaterális nyaki irradiáció modern 3D konformális kezeléssel is realizálható (ConPas). Egyoldali nyirokrégió és/vagy csak primer tumor (pl. korai stádiumú gége) kezelése 3D konformális technikákkal több, mint elégséges.



5.8. ábra: 3D konformális (ConPas) besugárzástervezés. Látható az oldalsó ferde mező (bal felső ábra), az alsó illesztett mező (jobb felső ábra). Figyeljük meg a konkáv nyaki céltér-fogatot (PTV-piros vonal bal alsó ábra) és az azt lefedő előírt dózis (piros felhő-jobb alsó ábra). A tervezésnek köszönhetően a gerincvelő körül konkáv dóziseloszlás hozható létre

Dozírozás, frakcionálás

A definitív kezelés dózisa konvencionális (1.8-2 Gy/nap) frakcionálással

- 70 Gy makroszkópos tumor, beleértve a primer tumor és daganatos nyirokcsomó(k),
- 60 Gy mikroszkópos nyaki áttétre fokozott kockázatú nyaki terület (érintett nyirokrégió(k))
- 50 Gy mikroszkópos nyaki áttétre alacsony kockázatú nyirokrégió (nem érintett nyirokrégió(k))

A teljes kezelés időtartama 7 hét. A kezelés első 5 hetében a makroszkópos tumort és az elektív nyirokrégiókat kezeljük („nagy mező”), míg a 6. héttől a mező szűkül a magas kockázatú régióra és a makroszkópos daganatra. A 7. héten már csak a makroszkópos daganat kezelése történik („boost”).

Amennyiben a kezelést két dózislépcsőben végezzük – 50 Gy az elektív régiókra és 70 Gy a makroszkópos tumorra – értelemszerűen az 5. héttől már csak a „boost” irradiációja történik.

Posztoperatív kezelés dózisa:

- 60 Gy az eltávolított tumor helyére és a fokozott rizikójú nyaki áttét területére,
- 64-66 Gy pozitív sebészi szél, ill. ECE esetén,
- 50 Gy a kevésbé valószínű érintett nyaki régiókra.

A kezelés teljes időtartama 6-6,5 hét.

Amennyiben makroszkópos reziduum van és reoperáció nem jön szóba, a dozírozás a definitív kezelésnek megfelelően módosul.

Módosított frakcionálási sémák. Az alábbiakban említett frakcionálási sémák gyakran kombinálódnak, a konvencionális frakcionálással végzett RKT-val szembeni előnyük nem bizonyított.

Akcelerált frakcionálás. Ahogy a nevében is benne van, „felgyorsítjuk” a kezelést. Elve az, hogy ha minél gyorsabban fejezzük be a sugárterápiát (a klinikai gyakorlatban ez többnyire mínusz 1-2 hét), annál hatékonyabban elejét vehetjük a terápia alatt már meginduló, a lokális recidíváért felelős, felgyorsult daganatos re-populációnak. Ezt úgy érik el, hogy a frakciódózis nagyságának változtatása nélkül:

- vagy a hétféle egy vagy akár mindkét napján is van kezelés,
- vagy a hétféle szünetel, de a hét egyes napjain vagy akár minden napján két kezelést adnak.

A hétféle vagy a hétközi második frakció többnyire a „boost” dózis.

Hiperfrakcionálás. Ez esetben napi kétszer történik kezelés, viszont alacsony frakciódózissal (1-1.2 Gy), mely lehetővé teszi az összdózis emelését (81,6 Gy), változatlan vagy alacsonyabb arányú késői mellékhatások mellett.

Hipofrakcionálás. Ez esetben a frakciódózisok nagyságát emeljük, a kezelésünk teljes dózisékat pedig csökkentjük. A kezelés időtartama itt is rövidül. A hipofrakcionálás klasszikus esete a korai stádiumú gégetumorkok kezelési sémája: pl. 55 Gy 20 frakcióban. Ugyancsak moderált hipofrakcionálásnak, egyben akcelerálásnak minősül a szimultán integrált boost technika IMRT-vel (kezelési idő 30 frakció/6 hét, GTV: 2,33 Gy/fx, magas kockázatú nyaki régió: 2Gy/fx, alacsony kockázatú régió: 1,8 Gy/fx).

Palliatív kezelés. Dózis: 20-50/5-2 Gy/4-25 frakció.

Rizikószervek toleranciadózisai. Gerincvelő (Dmax): 45 Gy, (ellenoldali) parotis (Dátlag) 24-26 Gy, agytörzs (Dmax): 54 Gy, mandibula (Dmax): 70 Gy vagy 1cm³ <75 Gy, n.opticus (Dmax): 50-55 Gy, chiasma (Dmax): 50 Gy, plexus brachialis (Dmax): 60 Gy.

A kezelés előtti feladatok

- Szájsebész által végzett fogszanálás osteoradionecrosis megelőzése céljából. A komplikációmentes fogeltávolítást követően a kezelés kezdetének időpontja sebgyógyulás függvénye, nagy általánosságban 7-10 nap.
- Szájhygiéniai tanácsok (alkohol, dohányzás mellőzése: fokozza a mucositis panaszokat és csökkenti a lokális kontrollt, szájfertőtlenítők használata, megfelelő fogápolás).
- Amennyiben a beteg cahexiás, és/vagy nagyfokú testsúlycsökkenése ($\geq 10\%$) mérhető és/vagy nyelési képtelensége van, gyomorszonda helyezés vagy perkután endoszkópos (PEG) vagy sebészi műtettel végzett gastrostómaképzés javasolt a beteg táplálásának, roborálásának biztosítására a kezelés előtt.
- Vérkép, vesefunkciók ellenőrzése.
- Fájdalomcsillapítás.
- Betegoktatás.

Mellékhatások

Akut mellékhatások. *Mucositis* avagy *nyálkahártya-gyulladás* a leggyakoribb és a beteg számára legkellemetlenebb panasz, mely tipikusan a kezelés második hetének végén kezdődik. Tünetei: nyelv fájdalom-ödéma, fogíny-, torok-, nyelési fájdalom akár táplálkozási képtelenséggel. A gége gyulladása rekedtséget, ritkán tracheostomát igénylő légúti obstrukciót okozhat. A vestibulum nasi, ill orrjáratok gyulladása orrdugulást, orrfújáskor orrvérzést-orrszárazságot okozhat. A mucositis kezelése nehéz, próbálkozhatunk bevonó anyagokkal, nyálkahártya-regenerálókkal, helyi, illetve szisztémás fájdalomcsillapítókkal, szteroid, nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel, de a szájhygienia fontosságát (szigorú alkohol-és dohányzástiltalom, fogápolás) nem lehet eléggé hangsúlyozni. A mucositis talaján nem ritkán alakul ki gombásodás, *mycosis*, mely helyi, szükség esetén szisztémás kezeléssel uralható. A betegek többségénél ugyancsak fellép *ízézés zavar, ízézés hiány*, amit a kemoreceptorok átmeneti bénulása okoz. A kezelés után 4-6 hét múlva többnyire visszatér, akár teljes javulás is bekövetkezhet. A fenti panaszok következményeként nagyfokú *anorexia, testsúlycsökkenés* léphet fel, mely miatt a beteg kalóriabevitelére, roborálására a kezelés alatt körültekintő figyelmet kell szánunk. Az akut mellékhatások közé sorolandó a *bőr gyulladása*, a radiodermatitis, mely különböző intenzitású lehet a száraz hámlástól kezdve, a súlyos erythémán át a nedvedző alapú hámlaválásig. Lokális készítmények (gyulladáscsökkentő, hidratáló kenőcsök, nedvedző hámlaválás esetén előtérbe kerül a dezinfekció, valamint kolloid kötszerek használata), betegoktatással (napfényvédelem, puha törülők, neutrális készítmények használata stb.) eredményesen kezelhető. Az akut mellékhatások közé tartoznak a kemoterápia okozta *anemia, neutropenia, trombocytopenia*, valamint *vesefunkció-csökkenés*, veseelégtelenség. Az akut mellékhatások ellátása kulcsfontosságú, hogy a terápiás szüneteket elkerüljük!

Késői mellékhatások. A leggyakoribb késői mellékhatás a szájszárazság v. *xerostomia*, következményes táplálkozási, nyelési nehezítettséggel, rekedtséggel, romló szájhyigiéniával, aminek oka a nyálmirigyek kvantitatív és/vagy kvalitatív zavara. A nyál mennyisége összességében lehet kevesebb, vagy nyúlós tapadós nyál ürül, vagy e kettő kombinációja. Ennek kezelése kizárólag tüneti, próbálkozhatunk műnyállal, bevonó anyagokkal, paraszimptomimetikus nyálserkentőkkel, mint a pilocarpin vagy bikarbonátos-fiziológiás sóoldatos öblítés. IMRT alkalmazásával a parotisok (elsősorban a kontralaterális parotis) dózisterhelése, így a szájszárazság rizikója is csökkenthető. Amint azt a bevezetőben már érintettük, a száj higiéniére és a rossz fogak időben történő szánására nem lehet elégszer felhívni a beteg figyelmét, mivel az *osteoradionecrosist* elsősorban meg kell előzni. A mandibula elhalása a sugárterápia után végzett fogászati beavatkozás után gingivasérülésen keresztül, infekció talaján alakul ki. A beteget emlékeztetni kell, hogy még a sugárterápia után évekkel végzendő szájsebészeti beavatkozás előtt is hívja fel fogorvosa figyelmét a korábbi radioterápiára. Foghúzás után gingivazárás és antibiotikumterápia kötelező. Késői mellékhatások közé tartozik a *subcutan szövetek, nyálkahártyafelületek kiterjedt hegesedése, esetleg elhalása, izomatropia, neuropathia*. Ezek az elváltozások összetett tünetcsoportot okozhatnak: *szájzár, beszéd-, artikulációs, fonációs, nyelési zavarok*. Megemlítendő a késői mellékhatások között a *pajzsmirigy alulműködése* (30%). A subkutan fibrozisok, illetve nekrotikus megoldása műtéti, a beszéd-, artikulációs-, fonációs-, nyelési zavarok megoldása multidiszciplináris team munkát igényel. Idegsérülés, gerincvelő-sérülés, plexussérülés ritka, ám annál kellemetlenebb szövődménye lehet a sugárterápiának. A gerincvelő-sérülés a mai modern sugárterápiában alkalmazott képi vezérelt konformális tervezéssel (3D-KRT, IMRT) gyakorlatilag kivédhető, rizikót elsősorban a korábban már sugárkezelésben részesült régió re-irradiációjánál jelenthet.

Salvage kezelés – reirradiáció

Magas mellékhatásrátaival jár, ezért körültekintő betegszelekciót igényel. A reirradiáció indikációjának felállításakor a következő, beteggel, tumoral összefüggő faktorokat kell figyelembe venni:

- általános állapot (KPS)
- lokalizáció – epypharynx, larynx kedvezőbb
- második primer (kedvezőbb) vs recidíva
- recidíva nagysága
- betegségmentes időszak

Általánosságban elmondható, hogy minél kisebb a daganatos volumen és minél hosszabb a tumormentes periódus (nincs konkrét ajánlás, de alsó határként 1 év elfogadható), annál kedvezőbbek az eredmények. A kezeléssel összefüggő két legfontosabb faktor a leadott össz dózis (2 éves túlélés >58 Gy 35% vs. <58 Gy 8%), valamint, hogy a RT-t megelőzte e salvage reszekció. Az utóbbi, multidiszciplináris kezelésnek eredményessége jobb. Modern besugárzási technikák részesí-

tendők előnyben, beleértve a 3D-CRT-t, IMRT-t, sztereotaxiás besugárzást (ld modern besugárzási technikák), valamint képi vezérelt HDR-AL brachytherápiát. Az összdózis, frakcionálás, egyedi elbírálást igényel. Céltérfogat minden esetben a makroszkópos tumor minimális biztonsági zónával.

Brachyterápia (BT) v. közelterápia (HDR-AL)

A közelterápia indikációja fej-nyaki régióban meglehetősen limitált, a beavatkozások száma csökken.

A BT-nak elsősorban tűzdeléses, interstitialis formáját használjuk (5.7. ábra), kivételt képez az epipharynx, ahol endoluminális kezelést alkalmazunk. Mind LDR, mind HDR-AL BT-t végezhetünk. Az alábbiakban elsősorban a HDR-AL BT-ról írunk, mivel hazánkban jelenleg ennek a technikának a feltételei adottak, illetve áll rendelkezésre tapasztalat.

Interstitialis HDR-AL BT használható önmagában vagy külső irradációval kombinálva. Az előbbi indikációja nagyon szűk, csak ajak-, valamint kisméretű nyelv-, szájfenék- (<3cm), oropharynx daganatok (exophyticus és <1 cm) ellátása esetén jön szóba, negatív elektív nyaki blokkdiszekció esetén. A kombinált kezeléseket lokálisan előrehaladott daganatoknál végezzük, célja lokális dóziszemelés a környező rizikószervek védelmével. A katéterek behelyezése összeköthető tumoreltávolítással (intra-, perioperatív BT) is. A beavatkozások indikációját teljes körű staging vizsgálatokat követően multidiszciplináris team állítja fel. Ha a tumor a csont közvetlen közelében található vagy arra ráterjed, a BT kontraindikált. A betegek szájhygiénéjének és fogstatusának felmérése különösen fontos, amennyiben szükséges, fogszanálás végzendő. Ajak, nyelv, szájfenék esetében főként, ha az implantációt a mandibulához közel tervezzük, egyedileg készített ólomtakarást tartalmazó műanyag moulage használata javasolt, hogy az osteoradionecrosis kockázatát csökkentsük. A BT alatt konkurrens kemoterápia nem adható. Amennyiben teleterápiával kombinált kezelést végzünk, a BT-t a külső sugárkezelést követően végezzük. A kombinált kezelés teljes időtartama a lehető legrövidebb kell, hogy legyen, lehetőleg nem több mint 8 hét. Ez azt jelenti, hogy a teleterápia, illetve BT közötti intervallum ideális esetben <2 hét. Perioperatív beavatkozás során, melyet elsősorban salvage kezelésként végzünk, a kezelésre az opust követő első 10 napban kerül sor.

Beavatkozás

Többnyire hurok nélküli műanyag katéter technikát alkalmazunk. A beültetés általános anaestheziában történik, sugárterápiás, fül-orr-gégész vagy szájsebész szakorvos jelenlétében. A katétereket submentális irányból trokárok segítségével juttatjuk a nyelvbe, nyelvgyökbe vagy a sublinguába, majd a szájüregben belül a nyálkahártya felszínén rögzítjük (5.7. ábra). Amennyiben a beültetés reszekcióhoz kötött a katétereket a reszekciós vonal mögött 5 mm-rel helyezzük el, lehetőleg egy síkban.

Céltérfogat-definíció

Amennyiben kombinált kezeléstről van szó, a céltérfogat-meghatározásnál mindig figyelembe vesszük a kiindulási tumor terjedését, valamint az aktuálisan látható, tapintható tumort. A CTV-t a GTV+5-10mm-es biztonsági zóna, valamint az eredeti tumorhatárok képezik.

Amennyiben peri-/posztoperatív a beavatkozás, a céltérfogat a tumorágy, a sebészi szél, valamint a makroszkópos residuum, ha van. A céltérfogat-definíciót a műtét alatti tapasztalatok is befolyásolják. Salvage kezelésnél mindig a minimális biztonsági zónával kezelünk.

A BT során a rizikószerveket elsősorban a mandibula, a környező nyálkahártya-felületek, valamint az agytörzs (orrgaratdaganatoknál) képezik.

Dozírozás

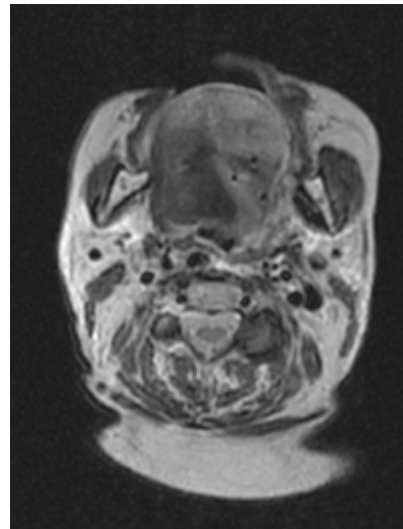
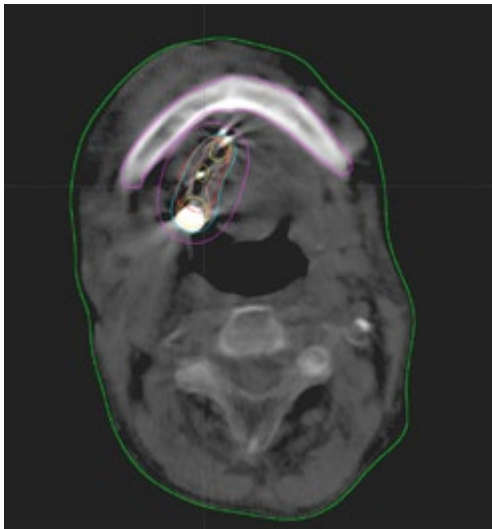
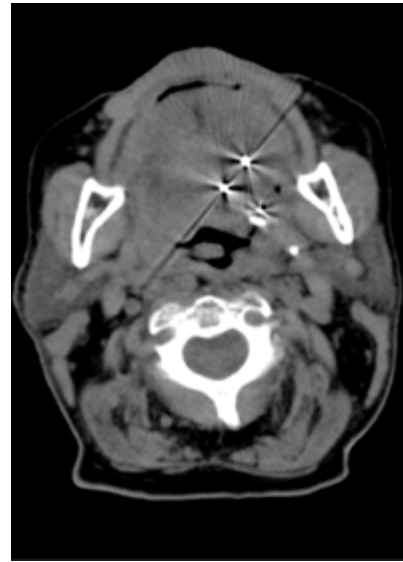
- Boost: 16–24 Gy (műtét után), definitív sugárkezelésnél (amennyiben műtét nem történt) 21–30 Gy. HDR terápiával inkább csak a boost kezelésekkkel van terápiás tapasztalat
- Egyedüli BT: 55–70 Gy. Ez általában LDR-re megadott dózis, mert az egyedüli HDR kezelésekre kevés még az irodalmi adat.
- BT dózisa recidívánál HDR-rel: 8–18 frakcióban leadott 3–4 Gy .

A HDR-nél a frakció dózis általában 3-4 Gy. Napi kétszeri frakcionálás az elfogadott, köztük 6 órás intervallummal.

A besugárzástervezés történhet 2 irányú rtg-képkalkotás vagy CT/MR képi információi alapján (5.7. ábra).

Mellékhatások

Az interstitialis sugárkezelések leggyakoribb mellékhatása a lágyszövetnekrózis (10-30%). 5-10%-ban léphet fel oszteoradionekrózis. A lágyszövetnekrózisok zöme antibiotikum, gyulladáscsökkentők, szteroidok adása, szájfertőtlenítő használata és megfelelő táplálkozással jól kezelhető. A necrosis sebészi kimetszése csak a konzervatív kezelés hatástalansága esetén indokolt. Necroticus alapon főként perioperatív beavatkozásoknál, reirradiációnál vérzés fellépésével számolnunk kell. Az implantátumok eltávolításakor ugyancsak előforduló szövődemény a vérzés. Az interstitialis sugárkezelés befejezését követően kb. 7 nappal kezdődik a terápia okozta mucositis, amely 3 hét után kezd visszafejlődni és 6 hét múlva szűnik meg. Lokális gyulladáscsökkentők adása javasolt.



5.9. ábra: Nyelvtumor közelterápiája 3db intersticiális katéterrel (bal felső ábra), tervezési MR- ill. CT a behelyezett katéterekkel (jobb felső és jobb alsó ábra). Recidiváló nyelvtumor perioperatív közelterápiája (alacsony) érintett reszekciós szél miatt. Dóziseloszlás axiális síkban (bal alsó ábra)

Diagnosztikai algoritmus az onkoterápia utáni időszakban

Fizikális vizsgálat végzendő az 1. évben 1-3, a 2. évben 2-4 havonta, a 3–5.évben 4-6 havonta, 5. év után évente.

Képpalkotó diagnosztikai vizsgálatok. Kezelés utáni baseline képpalkotás 6 hónappal a RT után végezhető, nem kötelező jellegű. Egyebekben képpalkotás és csontszcintigráfia csak recidíva, progresszió klinikai gyanúja esetén javasolt.

TSH mérése nyaki irradiációt követően 6-12 havonta.

Beszéd és nyelés vizsgálata, sz. sz. rehabilitációja.

Aspirációs citológia a bőrrel vagy nyálkahártyával fedett recidíva-gyanús szövettöbbslet megjelenése esetén végzendő, a nyakon vagy a szájüregben.

Szövettani vizsgálat szükséges recidíva gyanúja esetén próbakimetszés vagy műtéti úton nyert anyagból.

Irodalom

Kásler Miklós (szerk.). *Az onkológia irányelvei*. B+V Lap és Könyvkiadó Kft. 2001

Németh György (szerk.). *Sugárterápia*. Springer Tudományos Kiadó Kft. 2001.

Carlos A. Perez: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2004.

Jane Dobbs et al. *Practical radiotherapy planning*. Fourth Edition. 2009.

K. S. Clifford Chao: *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

Net: www.nccn.org/head

1. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):4-14. Epub 2009 May 14.
2. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, Polo A, Rovirosa A, Strnad V. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*. 2009 May;91(2):150-6. Epub 2009 Mar 28. Review.
3. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol*. 2006 Apr;79(1):15-20. Epub 2006 Apr 17.
4. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2003 Dec;69(3):227-36.
5. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2007 Oct;85(1):156-70. Epub 2007 May 4. Review.

6. A GASZTROINTESTINÁLIS TRAKTUS ROSSZINDULATÚ DAGANATAI

Anatómia és általános tulajdonságok

Az emésztőtraktus anatómiailag három fő szakaszra osztható:

- A **felső szakaszt** a szájüreg, a garat (pharynx) és a nyelőcső (oesophagus) alkotja.
- A **középső szakaszba** a gyomor (ventriculus) és a vékonybél (intestinum tenue) tartozik. Ez utóbbi további részekre tagolható:
 - patkóbél (duodenum)
 - éhbél (jejunum)
 - csípőbél (ileum)
- Az **alsó szakaszt** a vastagbél (intestinum crassum) alkotja, melyet az alábbi anatómiai részekre bonthatjuk:
 - coecum
 - appendix vermiformis
 - colon ascendens
 - colon transversum
 - colon descendens
 - sigmabél
 - rectum
 - anus

Fejezetünk tárgykörét az emésztőtraktus nyelőcsőtől az anusig terjedő szakaszán előforduló rosszindulatú daganatok alkotják. A szájüreg daganatait a fej-nyaki tumorok címszó alatt tárgyaljuk. A vékonybél malignus daganatai a gastrointestinalis rendszer daganataihoz képest ritkák. Leginkább stromalis lágyszövetű tumorok és hormontermelő carcinoid daganatok fordulnak elő. Kis számú előfordulásuk miatt nem tárgyaljuk őket.

Az emésztőtraktus vérellátásának leglényegesebb pontja a *vénás vérelvezetés*, amely a nyelőcső, a rectum alsó harmad és az anus területét kivéve a v. portae rendszerén keresztül történik. Ebből adódóan a hematogen áttétképződés elsősorban a májat érinti. A leggyakoribb *szövettani típus* az adenocarcinoma, kivételt itt is a nyelőcső és az anus képez, ahol a laphámák is nagy számban előfordulhat. A *kezelés* tekintetében megállapítható, hogy elsődleges szerepe van a sebészetnek. A vastagbél-tumorok fő terápiás eszköze az operációt követően a kemoterápia. Sugárterápia a végbél és végbélnyílás daganatainál jön szóba akár önállóan, akár kemoterápiával kombinálva, valamint a felsőbb vastagbélszakaszokat érintő tumorok esetében palliatív célzattal.

Nyelőcső

Anatómia

A nyelőcső a garat és a gyomor között létesít összeköttetést. Hossza kb. 25 cm. A gyűrűporc mögött kezdődve a légcsőhöz fekvő az aortaív és a bal főhörgő mögött, nagy részével a hátsó mediastinumban foglal helyet, majd a hiatus oesophaguson keresztül jut a hasüregbe, ahol a gyomorba torkollik. Az alábbi szakaszait különböztetjük meg:

- nyaki: gyűrűporctól a mellüregbe való belépésig, a metszőfogaktól mért 18 cm-ig
- mellkasi:
 - felső harmad: mellkasba lépéstől a trachea bifurcatióig, fogsortól 18-24 cm-ig
 - középső harmad: a trachea bifurcatio magasságában lévő szakasz fogsortól 24-32 cm-ig
 - alsó harmad: az oesophagogastricus átmenetig terjedő maradék szakasz, 32-40 cm-ig
- hasi: a nyelőcső és a cardia találkozásánál lévő rövid, 1-1,5 cm-es szakasz

Élettani szűkületeket okoz rajta az aortaív, a főbronchus és a cardia.

Dús *vérellátást* kap a nyaki artériákból, az aortából, a gyomor- és rekeszizom artériákból. Vénás elvezetése a v. azygos, hemiazygos rendszere felé történik.

Nyirokelvezetése hosszanti irányban a nyak, illetve a cardia irányába halad. A nyelőcső rosszindulatú daganata elsősorban lymphogen terjedésű tumor. Már submucosa érintettség esetén is 30% az esélye a nyirokcsomó érintettségnek. Környezetét infiltráló tumor esetén 50-60%-ban fordul elő nyirokcsomóáttét.

A felső harmad tumorai a nyakba és mediastinumba, a középső harmad tumorai ezek mellett az epigastriális, paracardialis, míg az alsó harmad daganatai az alsó mediastinalis és hasi nyirokcsomókba adnak elsősorban áttétet. Haematogen szóródás esetén pulmonalis és hepaticus áttétek a jellemzők. *Izomzatát* a nyaki szakaszon harántcsíkolt izom alkotja, mely aboralisan haladva fokozatosan simaizomzatnak adja át a helyét. A nyelőcső kezdeti, illetve végső szakaszánál záróizmok, sphincterek találhatóak. *Nyálkahártyájának hámborítása* több rétegű el nem szarusodó laphám.

Nyelőcső daganatai

Előfordulás

Az összes tumorok 2%-át, a tápcsatorna-daganatok 4 %-át jelentik. Jelentősen gyakoribb férfiaknál (10:1). Incidenciáját tekintve 4,5 megbetegedés/100000 lakos/év, a mortalitás pedig 3,5 halálozás/100000 lakos/év az Európai Unió területén. Magyarországon a nyelőcsőrák a rosszindulatú megbetegedések sorában a 10. helyet foglalja el. 2007-ben 880 új megbetegedést regisztráltak.

A magyarországi nem szerinti megoszlás 4:1 a férfiak javára. A laphámrák főleg a középső harmadban (50-60%-ban) és az alsó harmadban (30%) fordul elő, míg a felső harmadban mindössze 10-15%-át képezi a laphámrák a nyelőcső tumorainak.

Előfordulási gyakoriság sorrendje:

- mellkasi középső
- mellkasi alsó
- mellkasi felső szakasz.

Etiológia

A laphámrák kialakulásának kockázata 2-10-szeres az átlagpopulációhoz képest azoknál, akiknél az alkohol és a dohányzás egyszerre fordul elő. Emeli a betegség kialakulásának kockázatát a magasabb N-nitróz-amin tartalmú ételek fogyasztása, az achalasia, a Plummer–Vinson-szindróma, a bétel-dió rágása (kulturális háttér), valamint örökletes, hyperkeratoticus elváltozásokkal járó betegségek is, mint a tylos. Növelik a nyelőcsőrák kialakulásának esélyét (adenocarcinoma) a lúgmérgeзések, az azt követően kialakult stricturák, valamint a nyelőcső-nyálkahártya kiterjedt leukoplakiája, mely tartós irritatív elváltozások talaján is kialakulhat (GERD/Barret-oesophagus talaján adenocarcinoma). A HPV szerepét egyelőre csak valószínűsítik laphámkarzinómában.

Lokalizáció

Nyaki szakaszon az esetek 10%-ában fordulnak elő tumorok, míg a daganatok többsége (60%) a mellkasi szakaszra lokalizálódik, itt is leggyakrabban a középső harmadban. A tumorok 30%-a a mellkasi alsó szakaszon, a cardiatájon kerül felismerésre.

Növekedés, terjedés

A primer daganat lokálisan infiltratív, multifokális, az intramurális metasztázisképzéssel (nem direkt terjedés, hanem valószínűleg falon belüli áttétképzés, ún. skpimetasztázis), és/vagy a falat áttörve infiltrálhatja a környező szerveket (pl. trachea, prevertebrális fascia, aorta stb. Cardia-környéki tumoroknál nehéz eldönteni, hogy primer oesophagus tumorról vagy cardia-környéki gyomordaganat nyelőcsőre terjedéséről van-e szó, ugyanis mindkettő általában adenocarcinoma.

Szövettan

Túlnyomó többségük (90%) elszarusodó vagy el nem szarusodó laphámrák. De találunk adenocarcinomát (1) (Barret-oesophagus talaján atypiától a dysplasiáig), ritkábban alacsony differenciált transitionális sejtes carcinoma, és adenosquamosus carcinoma is előfordul. Ritkán sarcoma, melanoma malignum is előfordulhat.

Tünetek

Többnyire nyelési nehézség, nyelési fájdalom, nyelőcsőégés és fogyás jelentkezhetnek. A hátsó sugárzó fájdalom a tumor környezetével való összekapaszkodásának a tünete lehet. Folyadékfogyasztással összefüggő köhögés thacheo-oesophagealis sipolyra utalhat. A tumor sympathicus határkötegre terjedése Horner-triászt, plexus brachialis infiltráció esetén brachialgiát okozhat.

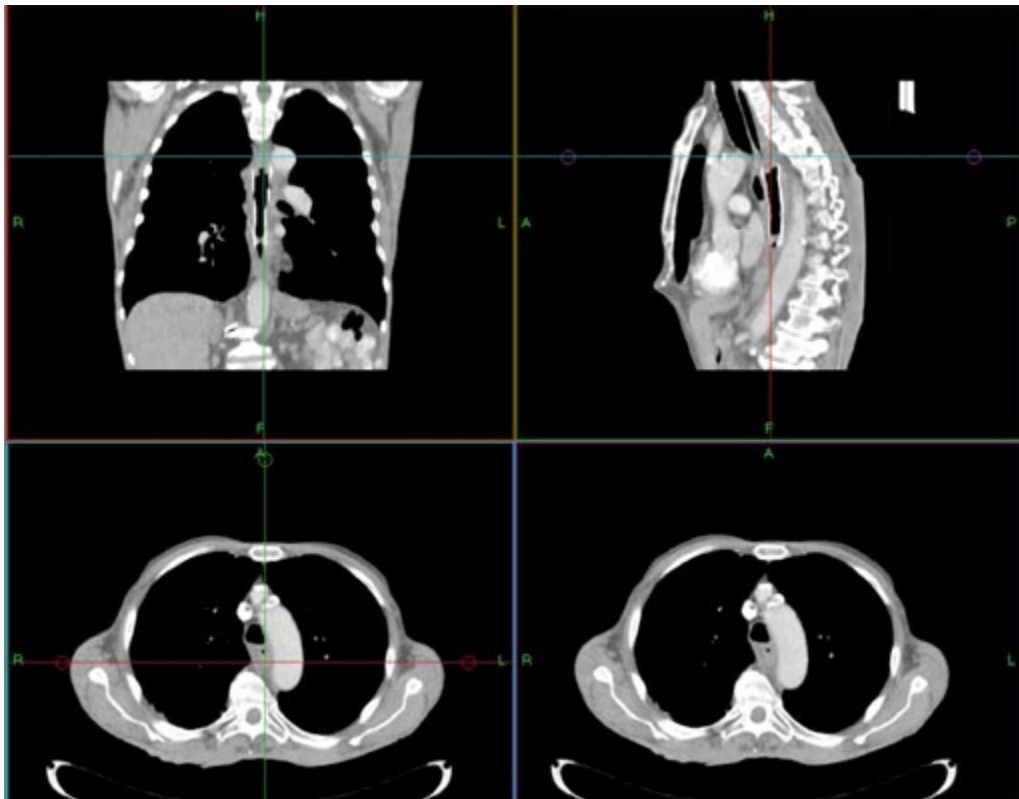
Diagnosztika

Alapvizsgálatnak számít, és jól használható információt nyújt – a szűkület, és annak fokának megítélésére, fistula kimutatására – a hagyományos *nyelési röntgenfelvétel* kettős kontrasztos technikával.



6.1. ábra: Középső harmadi nyelőcsőtumor 2-ös kontrasztos RTG-képe

Az *endoscopia* lehetőséget ad a biopsiás mintavételre, valamint segítségével megállapítható a daganat lumenben való terjedésének foka, esetleg multicentricitása. Hörgőtükrözés végezhető a tracheára való terjedés gyanúja esetén. A kontrasztanyagot CT-vizsgálat alkalmas a lokális és regionális kiterjedtség mértékének, valamint az esetleges távoli áttétek detektálására. A T1-T2 daganat elkülönítésére alkalmas az *endoscopos ultrahang* is. MR-vizsgálat képes a nyelőcső falának rétegeit megjeleníteni, ezáltal a T stádium felállításában nagy segítséget nyújthat. A PET (FDG-18-fluoro-deoxy-D-glükóz) a primer tumorra szenzitív, de stágingre rutinszerűen nem alkalmazzák. A terápia hatékonyságának megítélésében, recidív, perzisztáló tumor kimutatásához kiválóan alkalmas vizsgálati módszer. Fontos megemlíteni, hogy a besugárzás tervezéséhez – a tervezési CT képanyagával fuzionálva – a PET-képek fontos információt nyújtanak. A szövettani vizsgálat a mai onkológiai kezelési eljárásokhoz nélkülözhetetlen alapfeltétel.



6.2. ábra: Környezetét infiltráló középső harmadi nyelőcsőtumor 3 síkban rekonstruált CT-képe



6.3. ábra: Környezetét infiltráló középső harmadi nyelőcsőtumor axiális CT-képe. A lumenben öntáguló stent biztosítja az átjárhatóságot.

Nyelőcsődagnatok TNM-beosztása

A kezelési protokollok a TNM-rendszeren alapuló stádiumbeosztás szerint történnek.

T a szerv falának tumoros érintettségét, a transmuralis infiltrációt jelzi.

Tx	Nem található primer tumor
T0	Bizonyíthatóan nincs tumor
Tis	High grade dysplasia
T1	Tumorinvázió jelei a lamina propria, muscularis mucosae vagy a submucosa területén
T1a	Tumorinvázió jelei a lamina propria, muscularis mucosae területén
T1b	Tumorinvázió jelei a submucosa területén
T2	Tumorinvázió jelei a muscularis propria rétegében
T3	Tumorinvázió jelei az adventitia rétegében
T4	Tumorinvázió a környező struktúrákban
T4a	Resecabilis tumor, mely invadálja a pleurát, pericardiumot vagy a diaphragmát
T4b	Irreseccabilis tumor, mely invadálja az egyéb anatómiai struktúrákat (pl. aorta, csigolyatest, légcső)

N a regionális nyirokcsomók érintettségét vagy érintetlenségét tükrözi.

- Nx Nem található nyirokcsomó
 N0 Bizonyíthatóan nincs nyirokcsomó érintettség
 N1 1-2 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
 N2 3-6 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
 N3 7 vagy annál több regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett

M a távoli áttétek hiányára vagy meglétére utal.

- M0 Nincs távoli áttét
 M1 Van távoli áttét

Nyelőcsőtumrok stádiumbeosztása laphám cc. esetén

Stage	T	N	M	Grade	Tumorlokalizáció
0	Tis (HGD)	N0	M0	1,x	Bármely
IA	T1	N0	M0	1,x	Bármely
IB	T1	N0	M0	2/3	Bármely
	T2-3	N0	M0	1,x	Alsó szakasz, x
IIA	T2-3	N0	M0	1,x	Felső, középső szakasz
	T2-3	N0	M0	2/3	Alsó szakasz, x
IIB	T2-3	N0	M0	2/3	Felső, középső szakasz
	T1-2	N1	M0	Bármely	Bármely
IIIA	T1-2	N2	M0	Bármely	Bármely
	T3	N1	M0	Bármely	Bármely
	T4a	N0	M0	Bármely	Bármely
IIIB	T3	N2	M0	Bármely	Bármely
IIIC	T4a	N1-2	M0	Bármely	Bármely
	T4b	Bármely N	M0	Bármely	Bármely
	Bármely T	N3	M0	Bármely	Bármely
IV	Bármely T	Bármely N	M1	Bármely	Bármely

Nyelőcsőtumrok stádiumbeosztása mirigyhám cc. esetén

Stage	T	N	M	Grade
0	Tis (HGD)	N0	M0	1,x
IA	T1	N0	M0	1/2,x
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1/2,x
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Bármely
	T1-2	N1	M0	Bármely
IIIA	T1-2	N2	M0	Bármely
	T3	N1	M0	Bármely
	T4a	N0	M0	Bármely
IIIB	T3	N2	M0	Bármely
IIIC	T4a	N1/2	M0	Bármely
	T4b	Bármely	M0	Bármely
	Bármely	N3	M0	Bármely
IV	Bármely	Bármely	M1	Bármely

Prognosztika

A diagnózis pillanatában ok az esetek mindössze 14%-ában T1 stádiumú a daganat. A daganatok több mint 50%-a már irresecabilis a felfedezés pillanatában. Az 5 éves túlélés intraepithelialis daganatok esetében 80% feletti, míg a submucosát elérő daganat esetében ez a szám 45%-ra esik vissza. Az összstádiumra vonatkozó túlélési adatok korai esetben sebészeti beavatkozást követően 1 éven belül 80-95%, a 2 éves túlélés 25-35%. Az 5 éves túlélés 15-18%. A sugárkezelés, illetve a kemoterápia néhány százalékkal javítja a túlélési esélyeket. Későn felismert, palliatív esetekben a túlélés ritkán hosszabb 1 évnél.

Kezelés

A nyelőcső-rezekció a tápcsatornán végezhető operatív beavatkozások közül az egyik legmegterhelőbb műtéttípus a szervezet számára (minimum egy, sok esetben két testüreg kerül meg-

nyitásra, mely nagy trauma a szervezet számára). Emiatt nagyon fontos a betegszelekció, különös tekintettel arra, hogy általában leromlott fizikális állapotban lévő betegekről van szó.

Alapvetően a *sebészeti kezelés*, műtét adhat onkológiailag radikális megoldást (2,3). Ennek során törekedni kell a daganat RO reszekciójára valamint a nyirokcsomóinak eltávolítására. Az eltávolított nyelőcsőszakasz pótlása történhet gyomor, kirekesztett vastagbél szakasz vagy vékonybél felhasználásával, izotópikusan (a nyelőcső eredeti helyén) vagy retrosternalisan. A szegycsont mögött vezetett pótlás előnye, hogy amennyiben műtét utáni sugárkezelésre van szükség, ez kevésbé veszélyezteti a pótolts szervet.

Nem javallt a műtét, ha a tumor infiltrálja a környező szerveket (pajzsmirigyet, légcsövet, n. recurrens-t, tüdőt stb.), vagy ha a diagnózis idején már távoli áttétet ad, vagy a betegnek egyéb fennálló, az altathatóságot jelentős mértékben befolyásoló súlyos kísérőbetegsége van (pl. tüdő- vagy szívbetegség).

Az egyéb onkológiai kezelési módszerek, mint a sugárkezelés, kemoterápia önállóan és kombinációban is alkalmazhatók a nyelőcsőrák kezelésében. Ezek a kezelési lehetőségek általában alkalmasak a lokális kontroll javítására, a downstaging elérésére. A kezelésnél figyelembe kell venni, hogy a sugárkezelés és a kemoterápia önmagában csak szerény eredményt hoz (palliatív indikáció). Ugyanakkor meg kell jegyeznünk, hogy a neoadjuvans kemo-radioterápia vagy a neoadjuvans kemoterápia+műtét kuratív indikációjú lehet válogatott esetekben.

A *nyaki szakasz* tumorai a diagnózis pillanatában ritkán alkalmasak radikális műtetre a szerteágazó nyirokelvezetés, valamint trachea közelsége miatt. A műtét igen heroikus beavatkozásnak számít, ritkán kivitelezhető.

A *mellkasi szakasz* tumorai könnyebben operálhatóak. A műtét laparotómiából, és jobb oldali thoracotómiából elvégezhető. Középső harmadi – nyelőcső anatómiai határain túl nem terjedő – daganatoknál, a műtét végezhető kiterjesztett thoracotomia nélkül (Tis, intraepitélialis tumor vagy a mellkasmegnyitás kontraindikációja esetén). Siewert I. típusú daganat (distalis nyelőcső adenoc.) esetében például subtotalis oesophagectomia, kétmezős lymphadenectomia és proximális gyomorresectio javasolt. A pótlás történhet – a fent leírtak szerint – izotópikusan, v. retrosternalisan.

A *mellkasi szakasz alsó harmad* ellátása a cardiára terjedés esetében a cardia közeli gyomor daganatokéhoz hasonlít. Itt distalis oesophagus resectio, perioesophagealis, paracardialis és kigömbületi lymphadenectomia+proximális gyomorresectio a javasolt operatív beavatkozás.

Palliatív kezelésként endoprotézis, tubus-, stentbehelyezés válhat szükségessé.

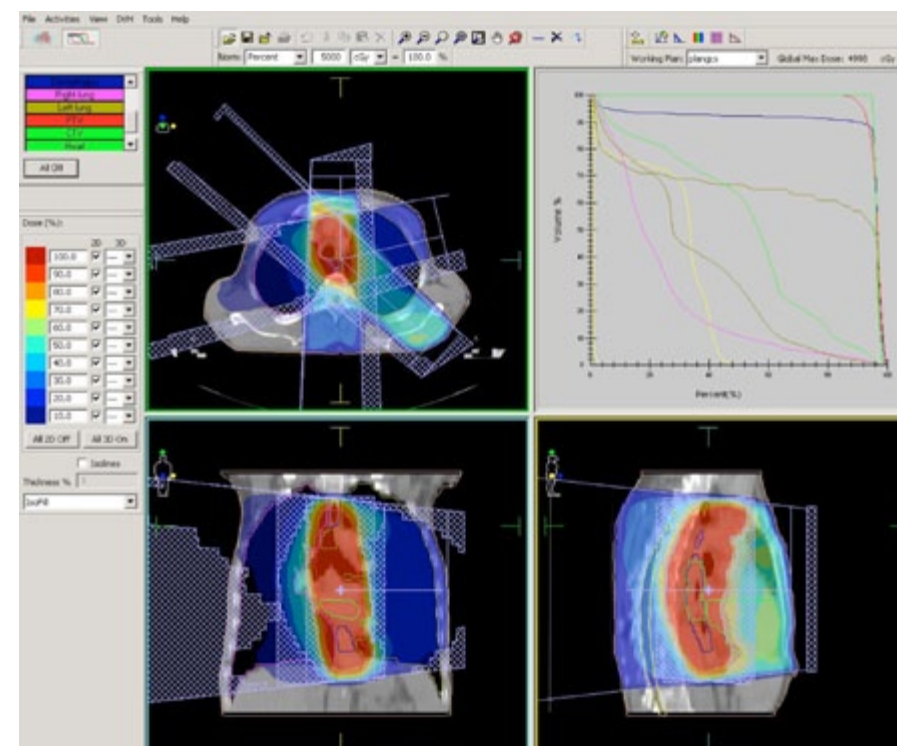
Sugárkezelés. A *sugárkezelés* alkalmazását korábban nehezítette a pontos lokalizáció, kiterjedés megítélhetőségének hiánya. Ma a CT (és MR), valamint ezeken alapuló számítógépes tervezés birtokában biztonságosabban kivitelezhető.

Céltérfogat-definíció. A tumortól általában cranio-caudalisan 3-5 cm-re, radier irányban 2-2,5 cm-re állapíthatjuk meg a betegség subclinikai határait. Ezt a besugárzástervezésnél figyelembe

kell venni. A felső szakasz tumorainál a supraclavicularis, az alsó szakasz tumorainál a coeliacalis nyirokcsomóregiókat elektiven irradiáljuk a tumor terjedésének megfelelően.

Preoperatív sugárkezelés. Az opus előtt a tumor jól oxygenizált, sugárérzékeny, melynek megfelelően növelhető a resecabilitás, csökkenthető a szóródás esélye. Klinikai vizsgálatok irányultak a csak sugárkezeléssel végzett preoperatív kezelés hatékonyságának vizsgálatára. Ezek szerint nincs döntő bizonyíték a hatékonyságára. Egyedüli preoperatív sugárkezelés már nem javasolt, mivel a neoadjuvans egyedüli kemoterápia hatékonysága is jobb annál.

A primeren resecabilis, de nagy kockázatú vagy resecabilissá tehető tumorok esetén kemo-irradiáció javasolt 45-50,4 Gy osszdózissal, 1,8 Gy napi frakciókban CT alapú tervezéssel, 3D konformális nagy energiájú foton-sugárzással. A sugárkezeléssel párhuzamosan a beteg 5FU-Cisplatin tartalmú kemoterápiás kezelésben is részesül. A sugárkezelés dózisa nem haladhatja meg az 54 Gy-t a mellékhatások gyakoriságának növekedése miatt. Fontos a megfelelő betegszelekció és a táplálás biztosítása, valamint a beteg szoros követése a kezelés időtartama alatt. A műtét a kombinált kezelést követően 6-8 héttel javasolt.



6.4. ábra: Középső harmadi nyelőcsőtumor 3D alapú besugárzási terve 3 síkú rekonstrukcióval

Postoperatív sugárkezelés. A kezelés indikációja a szövettani típustól, a resectio teljességétől és a stádiumtól függ. **Laphámrák** esetén, amennyiben R0 resectioról beszélünk, a sugárkezelés nem javítja a lokál kontrollt, illetve a túlélést még N+ esetben sem, így a sugárkezelés nem javasolt.

R1 és R2 esetekben a szövettantól függetlenül kemo-irradiáció javasolt. Az összdózis 45-50,4 Gy a preoperatív esetben leírt technikával. A beteg itt is párhuzamosan 5FU-platina kezelést kap.

Distalis szakaszon jelentkező **adenocarcinomák** esetén R0 resectio után T1-2, N0 stádiumnál postoperatív kezelés nem javasolt. T3, N0 esetekben, illetve N+ esetekben adjuvans kemo-irradiatio mérlegelhető, 45-50,4 Gy összdózissal, a fenti technikával. A párhuzamos kemoterápia 5FU vagy 5FU-platina tartalmú szerekkel végezhető.

Palliatív/definitív sugárkezelés. A kezelés intenzitását a beteg általános állapota szabja meg. Jó általános állapotú beteg esetében a korábban ismertetett módon kemo-radioterápia, kemoterápiás kontraindikáció esetén csak sugárkezelés adható. A külső besugárzást követően intraluminális HDR-AL technikával brachyterápia adható 3x6 Gy dózissal 10 mm szöveti mélységre. Ezzel párhuzamosan kemoterápia nem javasolt.

Rossz általános állapotú beteg esetén hypofrakcionálás szóba jön.

A nyelés fenntartása érdekében brachyterápia egyedül is alkalmazható, ilyenkor dózisa 4-5x6 Gy.

Rizikószervek – mellékhatások. A nyelőcsőtumorok sugárkezelése során a régióban található szervek sugárkárosodásából eredő mellékhatásokra számíthatunk. Ilyenek a nyelőcső mucositis, bőrpír, pulmonalis mellékhatások. Fontos, hogyan biztosítjuk a beteg táplálását a kezelés alatt akár PEG, akár sebészi gastrostoma segítségével.

Késői mellékhatásként fistulák, stricturák esetleg perforatio kialakulására számíthatunk. Emellett tüdőfibrosis, cardialis panaszok is előfordulnak.

Kemoterápia. Célja a daganatkiújulás megelőzése, micrometastasisok eradiciója. Pozitív nyirokcsomók, T3 tumor esetén önállóan vagy sugárkezeléssel párhuzamosan adva alkalmazzuk. Adenocarcinomák esetén amennyiben lehetséges neoadjuvans formában alkalmazzuk sugárkezelés előtt. Az alkalmazandó szerek a szövettan tükrében 5FU, Cis- vagy Carboplatin, illetve Taxánok lehetnek (5,6,7).

Betegkövetés

Képzővizsgálatok:

- nyelési rtg: 12 havonta
- endosonographia: fekély vagy recidiva gyanújkor
- mellkas-rtg/CT: 12 havonta
- hasi UH/CT: 12 havonta

Kontrollként alkalmazható a PET/CT is.

Gyomor

Anatómia

A gyomor fundusával belesimul a bal oldali rekeszkupolába. Kisgömbületi oldalán a cardia záróizmával körülvéve hegyes szögben csatlakozik bele a nyelőcső. A tölcészerűen szűkülő antrum a pylorus záróizmán keresztül vezet a duodenumba (patkóbél). A gyomor daganatai a pylorust „tisztelik”, ritkán terjednek a pyloruson keresztül a duodenumra. Vérellátását a hasi aorta ágrendszeréből kapja, vénás vérét a v. portae rendszer gyűjti, de a cardia környékén, normálisan alig-alig működő kapcsolat van a nyelőcső vénás rendszere felé (v. azygos), mely összeköttetésnek portális hipertensio esetén nő meg a szerepe, amikor ezek a kapcsolatok kitágulva plexusokat alkotnak, sérülésük életet veszélyeztető vérzést eredményezhet.

Nyirokcsomóinak felosztását a Japán Gyomorrák Társaság (Japanic Gastric Cancer Association) végezte el:

- I. csoport: perigastricus nyirokcsomók
- II. csoport: nagyerek mentén elhelyezkedő nyirokcsomók (a. gastrica sin., a. hepatica comm., a. lienalis stb.) a lig. hepatoduodenale, arteria hepatica communis, arteria coelica – arteria lienalis tengely
- III. csoport: lig. hepatoduodenale mentén, pancreasfej mögött, mesenterium gyöknél és a mesentriumban, valamint paraaorticusan.

A gyomor epitheliális daganatai

Előfordulás

A gyomortumorok előfordulása világszerte a második világháború óta egyenletesen csökken, egyedül gastro-oesophagealis junctio (GEJ) tumorainak száma nő. Többnyire 60 év feletti életkorban fordul elő, 40 év alatt ritkaságnak számít. Férfiakban kétszer gyakoribb, mint nőkben. Endémiás területnek számít Ázsiában (Japán, Korea, Kína), valamint Dél-Amerikában (Chile, Peru), ahol a vizsgálatok szerint gyakoribb a Helicobacter pylori okozta atrophias gastritis. Magyarországon 2005-ben 2354, 2007-ben pedig 2258 új megbetegedést regisztráltak, gyomorrák következtében 2005-ben 1722 haláleset történt.

Kockázati tényezők

Túlzott sófogyasztás, füstölt ételek, és nitrózó vegyületek bevitel. Előfordulása köthető az anamnesztikus chronikus atrophias gastritishez, a gyomor hyperplasticus polypjához, gyomorfekély-

hez és gyomorresekcióhoz. Carcinogen tényezőként ismeretes a *Helicobacter pylori* fertőzés, de táplálkozási szokások is szerepet játszanak kialakulásában. Egy részüknél beszélhetünk genetikai predispozícióról, családi halmozódásról. Gastrointestinalis polyposis (beleértve a Peutz-Jeghers sy., familiaris adenomatosus polyposis) talaján is kialakulhat. Alsó harmadi, különösen a cardiatáji tumorkialakulásában szerepet játszhat a reflux betegség is. „A” vércsoportúakban magasabb az előfordulása. Dohányzás és a gyomorrák között oki összefüggést bizonyítottak, míg az alkohol szerepe a betegség kialakulásában nem egyértelmű.

Növekedés, terjedés

A gyomorrák terjedhet közvetlenül, adhat távoli áttétet vagy szóródhat a peritoneumon. A közvetlen terjedés a szomszédos szerveket érinti. A diffúz típus gyakran eléri a duodenumot és a nyelőcsövet, és ugyancsak gyakori az érinvázió, serosai megjelenés és a nyirokcsomóáttét is. A sebészi szélek vizsgálata igen fontos, mert a nyelőcső- és duodenumérintettség gyakori. Az intestinalis típus a májba, a diffúz típus a peritoneumra szóródik elsősorban. Nem ritkák az áttétek a petefészekben (Krukenberg-tumor), melyek peritonealis vagy haematogen úton jöhetnek létre. A stádiumbeosztás függ a vizsgált nyirokcsomók számától és régiójuktól.

Gyomorrák TNM-beosztása

A kezelési protokoll kiválasztásában szintén a TNM-en alapuló stádiumbeosztás nyújt segítséget.

T a gyomorfallal érintettségét jelöli.

- Tx Nem található primer tumor
- T0 Bizonyíthatóan nincs tumor
- Tis Intraepithelialis tumor a lamina propria inváziója nélkül cc. in situ
- T1 Tumorinvázió jelei a lamina propria, muscularis mucosae vagy a submucosa területén
- T1a Tumorinvázió jelei a lamina propria, muscularis mucosae területén
- T1b Tumorinvázió jelei a submucosa területén
- T2 Tumorinvázió jelei a muscularis propria rétegében
- T3 A tumor a subserosai kötőszövetbe penetrál, de nem éri el a serosai felszínt vagy a környező struktúrákat
- T4 A tumor eléri a serosai felszínt és/vagy a környező struktúrákba terjed
- T4a A tumor eléri a serosai felszínt
- T4b A tumor a szomszédos szervekbe terjed

N a nyirokcsomóérintettség meglétét, illetve pozitív esetben az érintett nyirokcsomók mennyiségét mutatja.

- Nx Nem található nyirokcsomó
- N0 Bizonyíthatóan nincs nyirokcsomó-érintettség
- N1 1-2 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N2 3-6 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N3 7 vagy annál több regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N3a 7-15 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N3b 16 vagy több regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett

M a távoli áttétekről ad felvilágosítást.

- M0 Nincs távoli áttét
- M1 Bizonyítható távoli áttét

A gyomortumorok stádiumbeosztása

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
IIB	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0

Stage	T	N	M
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Bármely T	Bármely N	M1

Klinikai tünetek

Korai stádiumban a tünetek gyakran teljesen hiányoznak vagy nem specifikusak, melyek a betegség késői felismeréséhez vezetnek. Gyakran jelentkezik emésztési zavarokkal, felhasi diszkomforttal, étvágytalansággal, puffadással. Emellett étel(hús)undor, hányinger, hányás is előfordul. A betegséghez társulhat anaemia, távoli nyirokcsomó-metastasis (supraclavicularis „Virchow”-nyirokcsomó), periumbilicális metasztázis vagy a korábban már említett Krukenberg-tumor.

Diagnosztika

Első lépés a *fizikális vizsgálat*, mely során esetleg epigastriális rezisztenciaként tapintható a tumor. Előrehaladott esetben a bal oldali supraclavicularis árokban nyirokcsomó (Virchow-nyirokcsomó) tapintható.

A képalkotó vizsgálatok tekintetében az elmúlt években a felső panendoszkópia – mely során biopsia is végezhető – szinte teljesen visszaszorította a korábban a diagnosztika fő eszközeként



6.5. ábra: Nagy kiterjedésű, környezetét infiltráló gyomortumor axiális CT-képe

szereplő *gyomorröntgent*. A lokális terjedés igazolására endoszkópos UH (8,9), CT-, MR-vizsgálatok javasoltak. Nyirokcsomó-érintettség detektálása céljából elsősorban CT, de MR, endoszkopos UH is szóba jön (10,11,12,13). Távoli metastasisok detektálására a mellkas-has CT, PET/CT, MR javasolt. Csontáttétek gyanújakor csontscintigraphia végzendő. A Ca 19-9 és CEA tumormarkerek vizsgálata nem specifikus, de rossz prognosztikai jel az emelkedett szintjük.

Szövettan

A gyomor daganatai döntő többségükben (95%) adenocarcinómák.

- Hámeredetű daganatok
Intraepithelialis neoplasia (adenoma)
Carcinoma: adenocarcinoma (intestinalis és diffúz típus), papillaris adenocarc., tubularis adenocarc., mucinosus adenocarc., pecsétgyűrűsejtes carcinoma, adenosquamosus carcinoma, planocellularis carcinoma, kissejtes carcinoma, differenciálatlan carcinoma, carcinoid.
- Nem hámeredetű daganatok
Leiomyoma, schwannoma, szemcséssejtes tumor, glomustumor, gastrointestinalis stromalis tumor (GIST), Kaposi-sarcoma, malignus lymphoma (MALT, köpenysejtes, diffúz nagy B sejtes lymphoma).

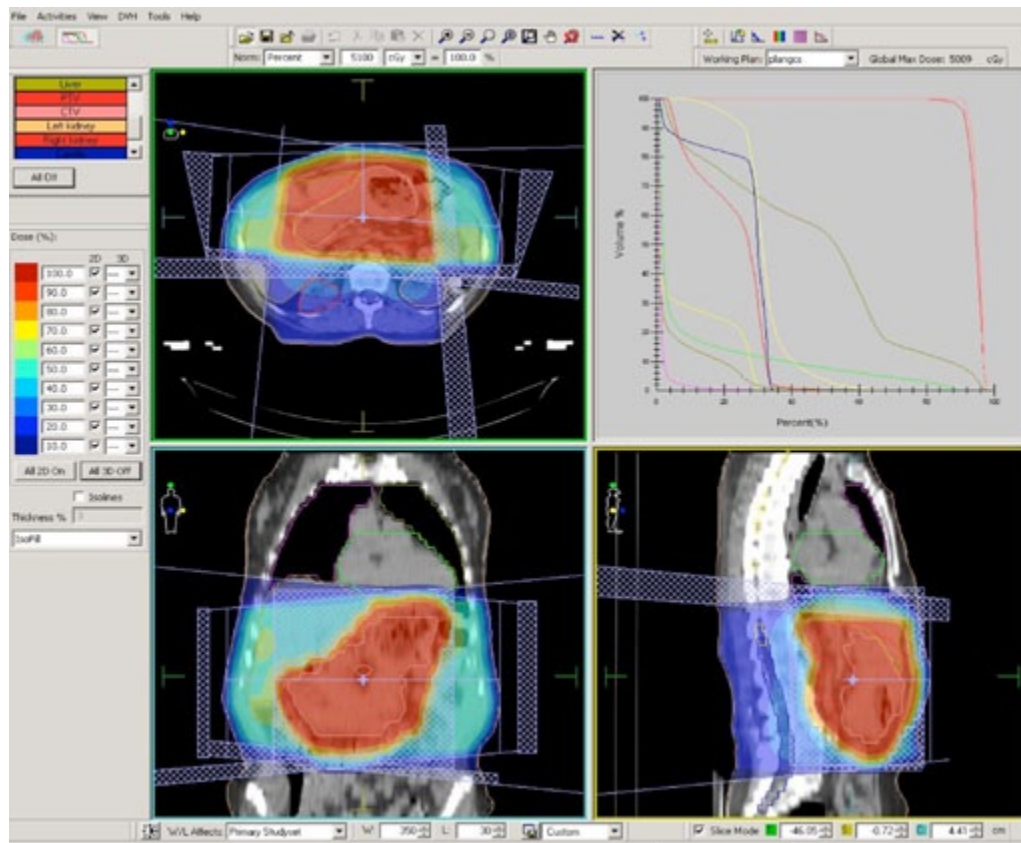
Kezelés

A gyomorrákok kezelése elsősorban sebészi. Ha a stádiumbesoroláskor felmerül a radikális műtét (resectio és lymphadenectomia) lehetősége residualis tumorszövet nélkül, akkor a műtét a választandó kezelés. Ahol igazolt a környezeti terjedés, nyirokcsomó-érintettség, ott mérlegelendő a preoperatív kemo-irradiáció. Ezen túlmenően a nem sebészi kezelésnek – úgy, mint a kemo-terápiának és a sugárterápiának – a műtét után, illetve a nem operálható esetekben lehet még szerepe, ezt a későbbiekben részletezzük.

A **sebészi kezelés** különböző szintű resectiót jelent. Ha a sebész mai onkológiai protokoll szerinti radikalitásnak meg kíván felelni, akkor subtotalis resectio csak distalis tumor esetén végezhető, minden egyéb esetben totális gastrectomia az elvárt műtéti megoldás gyomorpótlással, természetesen nyirokcsomó-disszekcióval együtt.

Ezzel az 5 éves túlélés korai tumor esetén 90% körüli. (II. stádiumban 55%; III/A. stádiumban 38%)

Sugárterápia. A sugárkezelés eredményességét nagymértékben korlátozza a gyomor és nyirok régiók viszonylag nagy térfogata, mozgékonyasága és a rendkívül sugárérzékeny környezete. Még a korszerű lymphadenectomiával végzett radikális műtétek után is gyakori a local recidiva, távoli metastasis (1 éves túlélés 40%, az 5 éves túlélés 21-23%). A nem sebészi kezelés – kemoterápia



6.6. ábra: Gyomortumoros beteg 3D besugárzási terve 3 síkú rekonstrukcióval. A tervezési céltérfogat-PTV magába foglalja a gyomor, valamint a nyirokregióók területét is

és/vagy radioterápia – célja a sebészi kezelés eredményeinek javítása, vagy inoperabilitás esetén a beteg életének meghosszabbítása, életminőségének javítása, a palliáció.

Postoperatív sugárterápia. Patológiailag igazolt serosa érintettség, N+ daganatok R0 és R1 műtét után. CT alapú besugárzástervezéssel 45-50,4 Gy összdózissal (1,8Gy/frakció), kemoterápiával vagy anélkül adható, 3D konformális technikával kezelhetjük a beteget. Kemoterápia együttes adása esetén fokozottan kell ügyelnünk a mellékhatások fokozott jelentkezésére.

Céltérfogat preoperative a gyomrot vagy a macroscopos tumort, postoperative a tumorágyat, anastomosist, és nyirokcsomó-régiókat (perigastricus, truncus coeliacus menti, lépkapui, májkapui, paraaorticus nyirokregiókat) foglalja magába. Cardiatumorok esetén az alsó paraoesophagealis nyirokcsomók is a céltérfogatba tartoznak.

Rizikószerv a máj, lép, vesék, vékonybél, gerincvelő. Intenzitás modulált besugárzási technika alkalmazásával a dóziseszkaláció kivitelezhető.

Intraoperatív sugárkezelés. Műtőbe telepített lineáris gyorsítóval adhatunk intraoperatív sugárkezelést (IORT). A készüléket a feltárt hason keresztül, vizualis kontroll mellett közvetlenül a tumorágyra vagy a makroszkopos reziduumba irányítjuk. Óriási előnye, hogy a környező rizikószerveket manuálisan eltávolíthatjuk az irradiációs zónából. IORT során egyszeri nagy, 10-25 Gy dózist adunk.

Palliatív sugárkezelés. A felismerés pillanatában az esetek 60-75%-ában nem alkalmasak radikális műtétre (5 éves túlélés 5-15%). Ilyen esetben a sugárkezelést 5FU alapú kemoterápiával kombináljuk. Természetesen a primer tumor palliatiója mellett szóba jöhet egyéb területek (pl. csontáttét) palliatív kezelése is.

Mellékhatások. A korai sugárreakciók többnyire étvágytalanság, hányás, hányinger formájában jelentkeznek.

Mértékük a leadott dózistól függ. Okuk a duodenum, gyomor, orális jejunum nyálkahártya gyulladás, valamint a truncus coeliacus izgalma.

Késői sugárreakcióként dyspepsia, chronikus gastritis, fekély, perforatio jelentkezhet, valamint ureter-, ductus choledochus stenosis, fibrosist okozhat a lezajlott sugárkezelés.

Kemoterápia. A hiányos adatok és eredmények, valamint az evidencia hiánya miatt resectált gyomorrák standard ellátásában az adjuvans kemoterápia használata rutinszerűen nem javasolt. Egy japán vizsgálat szerint a tegafur, gimeracil, kálium-oteracil (CDHP) alkalmazása D2 resectio esetén standard kezelés lehet. (15,16,17,18).

Preoperatív kemoterápia. Korábban a jól bevált epirubicin-cisplatin-5FU kezelést alkalmazták, mely szignifikáns előnyt jelentett a csak operált karon lévő betegek túléléséhez viszonyítva. A későbbiekben a cisplatin a kevésbé toxicus oxaliplatinra, az 5FU-t capecitabinra cserélték így előrehaladott gyomorrákban is alkalmazható volt.

Előrehaladott vagy metastaticus gyomorrák kemoterápiája. A kemoterápiás kezelések evolúcióját figyelembe véve 5FU-doxorubicin-mitomycin-C (FAM) kezeléseket a FAMTX (magas dózisu metotrexáttal kiegészítve) követte. A második generációs protokollok epirubicin-leucovorin-5FU (ELF) kombinációt tartalmaztak. Ezt a 90-es évektől az ECF (epirubicin-cisplatin-5FU) követte. Végül a modern kemoterápiás szerek közül a docetaxel-cisplatin-5FU (DCF) a jelenleg is alkalmazott kezelés.

Betegkövetés

A betegkövetés során 3 havonta fizikális vizsgálat, hasi UH és mellkas-rtg. végzendő (egyre inkább átveszi a helyét a mellkas-has-CT). Az első két évben 6 havonta, majd évente. Endoscopia az első két évben 6 havonta, majd évente. Csontérintettség gyanújakor csontscintigráfia, esetleg MRI-vizsgálat javasolt.

Vastagbél

Anatómia

A vastagbél az emésztőtraktus utolsó szakaszát képezi az anusban végződve. Több morfológiai részre tagozódik, melyek az elnevezésüket az elhelyezkedésük és a bennük haladó passzázs iránya alapján kapták. A vékonybél végső része a terminális ileum a vastagbél kezdeti szakaszába, a *vakbélbe (coecumba)* szájadzik, ahol a nyirokrendszer részéről gátként helyezkedik el a féregnyúlvány, a baktériumflóra tekintetében – normál helyzetben érintetlen – vékonybél, és a gazdag baktériumflórával rendelkező vastagbél határán. Funkciójának, és helyzetének gyakran áldozatául is esik („vakbélgyulladás” – appendicitis). A coecum éles határ nélkül folytatódik a *felső vastagbélben (colon ascendens)*, mely a máj alatt (*flexura hepatica*) fordul át a *haránt- (colon transversum)*, majd a lép alatt (*flexura lienalis*) továbbhaladva a *leszálló vastagbélbe (colon descendens)* jut. Szintén éles határ nélkül, de mégis jól elkülönülően a *sigmabél*, majd a *végbél (rectum)* következik, mely makroszkóposan és mikroszkóposan egyaránt elkülönülve az *anusban* végződik. A határt a *linea dentata* jelenti.

A vastagbél vérellátását a *flexura lienalis* környékéig az a. mesenterica superior ágrendszeréből kapja, mely itt közvetlen összeköttetésbe kerül az a. mesenterica inferior e tájéki ágaival. Ez utóbbi a rectum alsó harmadáig biztosítja a vastagbél vérellátását. A végbél alsó harmadának a friss vérrel való ellátásához hozzájárul az a. rectalis inferior, mely az a. iliaca interna ága. A nagy artériák elágazódva többszörös árkádokat alkotva érik el a bélfalat.

A vénás vér elvezetése a rectum középső és alsó harmadáig – az egész emésztőtraktusra jellemző módon – a v. portae rendszerén át a májon keresztül jut a v. cava inferiorba. A rectum alsó harmadából és az anusból viszont a v. iliaca internán keresztül közvetlenül – a májat megkerülve – kerül a v. cava inf.-ba. Ez az anatómiai szituáció a gyakorlatban lehetőséget ad gyógyszerek vérkeringésbe juttatására – nem parenterális úton – a máj megkerülésével, ahol egyébként lebomlanának (végbélkúpok, klizmák).

Az egy területről történő kétirányú elvezetés lehetőséget nyújt – a kóréletten által portális hipertensionak nevezett állapot esetén – sönt kialakulására.

A vastagbél *nyirokrendszerének* nyirokcsomói a mesenterium gyökben haladó erek mentén (a. mesenterica sup. és inf.) helyezkednek el, innen a paraaortikus nyirokrendszer felé vezetnek. Kivételt az anus jelent, aminek területéről a nyirokvezetés nem a hasi nyirokcsomóláncok felé történik, hanem az inguinalis és femoralis rendszer irányába. Ezt tekintetbe kell venni a tájék tumorainak kezelésekor.

Előfordulás

A vastagbél- és végbélrákok a világon a leggyakoribb rosszindulatú daganatok közé tartoznak. A fejlett ipari társadalmakban a második, harmadik daganatos halálokot képviseli. Magyarországon a vastagbélrák a 3. leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat (100000 lakosra 60 új eset jut). 2005-ben 8858, 2007-ben 8762 új esetet regisztráltak. A nemek közti arány közel 1:1.

A környezeti tényezők szerepe egyáltalán nem elhanyagolható, ezt az is mutatja, hogy a nyugati világba vándorolt, és ott asszimilálódott japánok között a megjelenés gyakorisága az ottani populációra jellemző mértéket veszi föl, ugyanakkor a Japánban gyakori gyomorrák előfordulása csökken a kivándoroltak közt.

A vastagbél-tumor megjelenése a nemek közt lényeges különbséget nem mutat. A végbélrák viszont férfiakon gyakoribb (1,7 : 1).

A gastrointestinalis rendszer egyik legkritább daganata a végbélnyílás (anus) tumora. 100000 lakosra 1 megbetegedés jut. Nőkben 1,5-2-szer gyakoribb. Homoszexuális férfiakban a betegség incidenciája sokszorosára emelkedik (100000 emberre 5 eset).

Etiológia

Kockázati tényezők az obezitás, a fizikai aktivitás hiánya, rotszegény, állati zsíradékokban, vörös húsokban gazdag étrend, valamint alkohol. Ez utóbbi valószínűleg növeli a betegség kialakulásának kockázatát a folátantagonista tulajdonsága miatt. A dohányzás szerepe a betegség kialakulásában még nem tisztázott. Kalcium, D-vitamin, folátszármazékok, hormonpótló kezelések, valamint NSAID, Cox-2 gátlók csökkentik a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. Fokozott kockázati tényezőt jelentenek az olyan familiáris betegségek, mint a familiáris adenomatosis polyposis (FAP), a familiáris polyposissal járó kórképek (pl.: Peutz-Jeghers syndroma, Gardner-syndroma).

Az anális rák kialakulásában jelentős szerepet játszik a human papilloma vírus (HPV, leggyakrabban a 16-os törzs). De kockázati tényezőt jelent a HIV és az immunszuppresszió is. A dohányzás egyaránt emeli a férfi és női nemben a betegség kialakulásának veszélyét.

Szűrés

Tekintettel arra, hogy a vastagbélrákok többnyire adenomákból alakulnak ki, azok korai felfedezése jelentősen csökkentheti a betegség kialakulását. A betegség szűrésében a rektális digitális vizsgálatnak, a széklet-okkultvér vizsgálatnak, a kolonoszkópiának, a virtuális kolonoszkópiának, valamint a széklet molekuláris vizsgálatának van szerepe. Megkülönböztetünk alacsony, mérsé-

kelt és magas kockázatú csoportot aszerint, hogy volt-e az anamnézisben olyan betegség, amely növeli a vastagbélrák kialakulásának esélyét, vagy szerepelt-e polypeltávolítás, esetleg ismert-e krónikus gyulladással járó bélbetegség.

Terjedés

A bélfal rétegeit beszűrve a daganat ráterjedhet a környező szervekre (anus, perineum, hüvely, prostata) a rectalis szakaszon, de a hasüreget általában nem érinti. A proximalis szakasz tumorai viszont könnyen elérik a peritoneumot és ezen keresztül más szerveket. Haematogen áttétek a v. portae és a v. cava inferior (rectum tumorok esetében) útján keletkeznek. Gyakori a pulmonalis és hepaticus áttét. A rectum a kettős vénás rendszere révén korábban adhat tüdőáttétet. Nyirokcsomóáttét mesorectum presacralis, obturator régió, a. iliaca interna mentén is (meg externa, ha van környező szerv érintettség).

Az anus tumorok növekedésére jellemző, hogy 15-20%-ban infiltrálhatják a rectum alsó harmadát, ráterjedhetnek a szomszédos szervekre fistulaképződéssel. Lymphogen terjedés 40%-ban fordul elő. A középső és felső harmadból a kismedence fali és az a. iliaca externa menti nyirokcsomókba, az alsó részből pedig az inguinalis, femoralis terület nyirokcsomóiba adhat áttétet (20).

TNM-beosztás

A kezelési protokoll kiválasztásában szintén a TNM-en alapuló stádiumbeosztás nyújt segítséget.

A vastagbél- és végbéltumorok TNM-beosztása:

T a bélfal rétegeinek érintettségét jelöli.

- Tx Nem található primer tumor
- T0 Bizonyíthatóan nincs tumor
- Tis Cc. in situ : intraepithelialis vagy lamina propria érintettség
- T1 A tumor a submucosa rétegét érinti
- T2 A tumor a muscularis propria rétegét érinti
- T3 A tumor a muscularis proprián keresztül a pericolicus szövetekre terjed
- T4a A tumor a visceralis peritoneumot érinti
- T4b A tumor a környező szervekre terjed

N a nyirokcsomó státust jelöli.

- Nx Nem található nyirokcsomó
- N0 Bizonyíthatóan nincs nyirokcsomó-érintettség

- N1 1-3 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N1a 1 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N1b 2-3 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N1c Igazolt tumor depositumok subserosalisan, mesenterialisan vagy a peritoneummal nem borított pericolicus vagy perirectalis térben regionális nyirokcsomó metastasis nélkül
- N2 4 vagy több regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N2a 4-6 regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett
- N2b 7 vagy több regionális nyirokcsomó bizonyítottan érintett

M a távoli áttétekről ad felvilágosítást.

- M0 Nincs távoli áttét
- M1 Távoli áttét igazolható
- M1a Egy szervben észlelt áttét (pl. máj, tüdő, petefészek, nem regionális nyirokcsomó)
- M1b Több szervet érintő áttét vagy peritoneum érintettség

A vastagbél- és végbéltumor stádiumbeosztása

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	Bármely T	Bármely N	M1a
IVB	Bármely T	Bármely N	M1b

A végbélnyílás tumorainak TNM-besorolása

Tx	Nem található primer tumor
T0	Primer tumor bizonyítottan nem mutatható ki
Tis	cc. in situ (Bowen-kór, High Ggrade Squamosus Intraepithelialis Laesio HSIL, Analis Intraepithelialis Laesio AIN II-III).
T1	A tumor legnagyobb átmérője kisebb, mint 2 cm
T2	A tumor legnagyobb átmérője nagyobb, mint 2 cm, de kisebb, mint 5 cm
T3	A tumor legnagyobb átmérője nagyobb 5 cm-nél
T4	Bármilyen méretű tumor, mely közvetlenül támadja a vaginát, húgycsővet vagy a húghólyagot (a végbél falának, a perirectalis bőrnek, a subcutan szöveteknek, vagy a záróizmoknak az inváziója nem T4 állapot).
Nx	Nem található nyirokcsomó
N0	Bizonyíthatóan nincs nyirokcsomó-érintettség
N1	Perirectalis nyirokcsomó(k) bizonyítottan érintett(ek)
N2	Egy oldali a. iliaca interna és/vagy inguinalis nyirokcsomó(k) bizonyítottan érintett(ek)
N3	Perirectalis és inguinalis, valamint és/vagy bilateralis a. iliaca interna és/vagy inguinalis regionális nyirokcsomó(k) bizonyítottan érintett(ek).
M0	Nincs távoli áttét
M1	Távoli áttét igazolható

A végbélnyílás tumorainak stádiumbeosztása

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Bármely T	N2	M0
	Bármely T	N3	M0
IV	Bármely T	Bármely N	M1

Szövettan

A vastagbél-daganatok szövettanilag feloszthatók hámeredetű, nem hámeredetű daganatokra, malignus lymphomákra, másodlagos tumorokra és polypokra. A képet az adenocarcinoma és annak különböző alvariánsai uralják. Emellett előfordulhat még carcinoid, valamint nehezen differenciálható szövettani típus is. A szövettani differenciáció a mirigyek megjelenésén alapul. Lehet jól és mérsékelten differenciált (low grade), valamint rosszul differenciált (high grade). Ha a tumor több mint 95%-ban mirigyszerű struktúrákból áll, akkor grade 1, ha 50-95% közötti a mirigyállomány, akkor grade 2, 1-50%-ig grade 3, a medullaris megjelenés pedig grade 4.

Az anus tumorainál is megkülönböztetünk hámeredetű tumorokat, malignus melanomákat, nem hámeredetű tumorokat és áttéti daganatokat. Az analis intraepithelialis neoplasziát (AIN) nevezik squamosus intraepithelialis laesionak (ASIL) is. A perianalis bőrön a megfelelő elváltozás a Bowen-kór. Az anus tumorainak szövettani típusa zömében *planocelluláris carcinoma*, de melanoma malignum és adenocarcinoma is előfordulhat. A biopsiás mintákban a grading meghatározása nem javasolt, mert nem valószínű, hogy jellemző mintázatot mutat az egész tumorra vonatkozóan.

Klinikai tünetek

A betegség tünetei a daganat okozta szűkülettel, érsérüléssel, a tumor toxicus hatásával, peritonealis érintettséggel függenek össze. Általában székelési habitus változás, hasi görcsös fájdalom, subileus, ileus, véres székürítés jelentkezik specifikus tünetként. Általános jelei lehetnek az étvágytalanság, fogyás, vérszegénység, incontinencia, nyákos széklet. A prognosticus jelek általában már előrehaladott tumoros betegséget jelentenek.

Diagnosztika

Alapját az *anamnesis* képezi. A kérdések feltevésekor ki kell térni a családi halmozódást mutató kórképek előfordulására (pl. familiaris polyposis), az elmúlt időszakot érintő székelési habitus változásra, puffadásra, székrekedés-hasmenés periodikus váltakozásának előfordulására, végbélből vérzésre, véres székletre. Tapasztalatok szerint a jobb oldali vastagbél-tumor inkább vérzéses tüneteket produkál, míg a bal colonfelet érintő daganat inkább szűkületet okoz.

A *fizikális vizsgálat* a vastagbél-daganatok esetén inkább csak az előrehaladott esetekben ad tapintási tünetet, míg végbél esetén már a korai tumor is tapintható lehet. Mivel a colorectalis daganatok 35-60%-a a rectumot érinti, hangsúlyozni kell, hogy a rectalis digitális vizsgálatnak szűrővizsgálati értéke van.

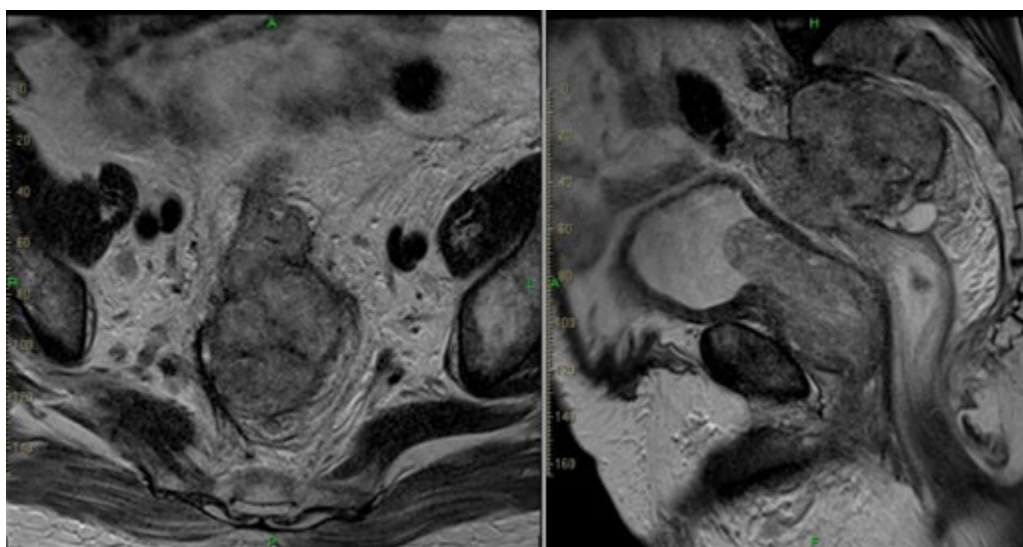
A nyirokrégiók vizsgálatának jelentőségét az adja, hogy pl. az anusból kiinduló vagy arra terjedő daganatok esetén a nyirokvezetési sajátságok alapján, a lágyékhajlati-combtői nyirokrégiók érintettek lehetnek.

Előrehaladott daganatok a szomszédos szervekre is terjedhetnek (pl. hüvely, húgyhólyag, prostata, méh) és ez által adhatnak fizikális tünetet.

Az alapvető *laborvizsgálatok* (vérkép, szérum-ionszintek stb.) mellett a tumormarkerek (CEA, Ca-19-9) fontosak.

A diagnosztika legfőbb eszköze az *endoscopia* (teljes colonoscopia, úgymint rectoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia), melynek legfőbb előnye a nyálkahártya direkt vizualizálása mellett a biopsiás mintavételi lehetőség, mely a *szövetteni* diagnózist szolgáltatja, mely nélkül kuratív onkológiai kezelés nem végezhető az akut esetek kivételével. Új technikai lehetőség a *kapszula videó endoscopia*, de mivel ma még csak szűk körben elérhető, így még a diagnosztikus algoritmusban sem vívta ki magának a biztos pozíciót. Meg kell említenünk a CT-colonographiát (virtuális colonoscopia), melynek diagnosztikus pontossága kezdi megközelíteni a hagyományos colonoscoپیát, de az egyidejű mintavétel, illetve az egyidejű terápia (polypectomia) lehetősége a hagyományos colonoscopia mellett szól. A kettős kontrasztos technikával végzett *colonographia*- vagy más elnevezéssel *irrigoscoپیát* háttérbe szorította a CT-colonográphia. Az *endorectalis UH* a végbéltumor a falon belüli terjedési szintjének pontos megítélését, illetve a perirectalis nyirokcsomó-érintettség kimutatását teszi lehetővé. Amennyiben azonban a vizsgálat nem kivitelezhető, úgy MR-vizsgálat elvégzése szükséges.

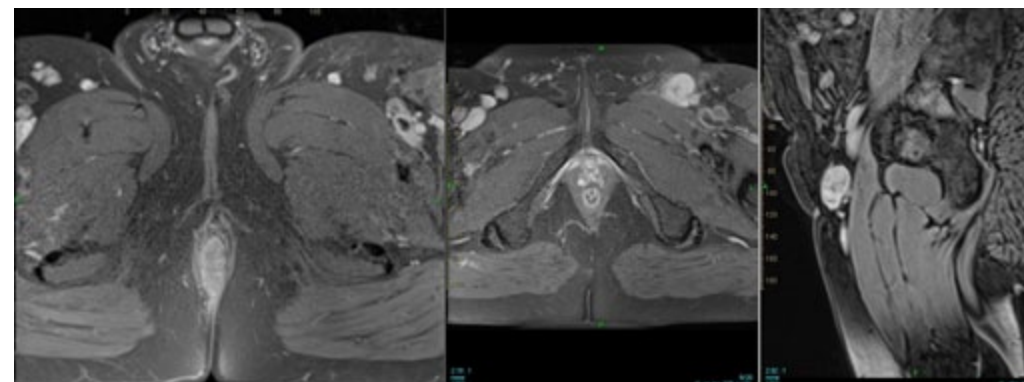
A localis kiterjedés kimutatására CT javasolt, míg a végbéltumorok esetében az MR elengedhetetlen. CT-vizsgálat segítségével mind az elsődleges daganat kiterjedése megítélhető, mind pedig a távoli metasztázisok pontosabban felderíthetők.



6.7. ábra: Nagy kiterjedésű, környezetét infiltráló felső harmadi rectumtumor axiális és sagittalis MR-képe

Az MR-vizsgálat szintén a rectumtumor kiterjedésének megítélését segíti, emellett kiegészítő információt adhat a máj másodlagos elváltozásairól. A kismedencei MRI a rectumtumor staging-jének alapvető vizsgálata, mely információt nyújt a tumor mesorectalis fasciaához való viszonyáról. Ez igen fontos paraméter a sebész számára a műtét megtervezéséhez.

Ígéretes képalkotási modalitás a PET/CT. A módszer a vastagbél tumorok stádiumbeosztásában és a távoli áttétek kimutatásában jelentős. Mind a májáttétek, mind pedig a tüdőáttétek kimutatásában a pontossága 99,9%. Ezen túl a terápiás válasz megítélésében is fontos szerepet tölt be.



6.8. ábra: Környezetét kis mértékben infiltráló anustumor axiális MR-képe (bal oldali ábra) valamint a típusos inguinális áttét axiális és sagittalis MR-képe (középső és jobb oldali ábra)

Kezelés

Végbéldaganatok sebészeti ellátásában az elmúlt 25 év legfontosabb vívmánya a TME (Total Mesorectal Extirpation) volt. Lényege, hogy a rectumot a teljes körülölelő zsírszövettel együtt kell eltávolítani. Az alsó harmadi tumorok esetében a preparálást minden esetben a medencefalig kell folytatni és a rectumot a medencefenéken való átlépésének magasságában kell átvágni. Így a local recidiva arány 3-8% közé szorítható. Általánosan elfogadott, hogy a daganat alsó szélé alatt minimum 5 cm hosszú tumormentes bélszakasz legyen, bár az utóbbi időkben ez 0,5 cm-re csökkent. Fontos szempont még a circumferenciális szélek daganatmentessége.

Az anális sphincter felső szélét 1,5-2 cm-re megközelítő tumorok esetében nem lehetséges sphincter megtartó műtétet végezni. Ilyen esetekben abdominoperinealis rectum extirpációt végeznek.

Sugárkezelés

- *Vastagbéldaganatok.* Vastagbéldaganatok esetén a sugárkezelés nem standard kezelési eljárás, ritka esetekben tüneti-palliatív kezelésként jöhet szóba.

- *Rectum.* Végbél-daganatok esetében a kuratív kezelés eredményességének fontos mérője a locoregionális kontroll. A végbél-daganatok esetében a standard műtéti típus a TME lett, a recidiva arány 10%-ra esett vissza a korábbi 15-40%-ról.

Ugyan az ösztülélésben és a daganatspecifikus túlélésben nem hozott szignifikáns különbséget, mégis a localis kontroll kedvezőbb értékei miatt a hosszú preoperatív CRT (kemo-irradiatio) a választandó 45-54 Gy összdózisú (1,8Gy/frakció) kezeléssel (T3-4, N0, illetve N+ esetekben), illetve ezzel párhuzamosan adott kemoterápiával.

Neoadjuváns kemo-radioterápia szükséges minden esetben, amikor a kivizsgálás során arra van gyanú, hogy a daganat a bél falon túl terjedt, vagy regionális nyirokcsomó-metasztázist adott. A kezeléstől az eredmények alapján várható a tumor visszafejlődése (downstaging), és ennek lehet következménye a könnyebb operálhatóság. A kezelés előtt esetleg inoperábilisnek, vagy irresecabilisnek minősített daganat műthetősége – a végbélzáróizom jobb eséllyel történő megtarthatósága –, valamint a hosszú távú eredmények tekintetében a helyi kiújulás esélyének csökkenése a cél.

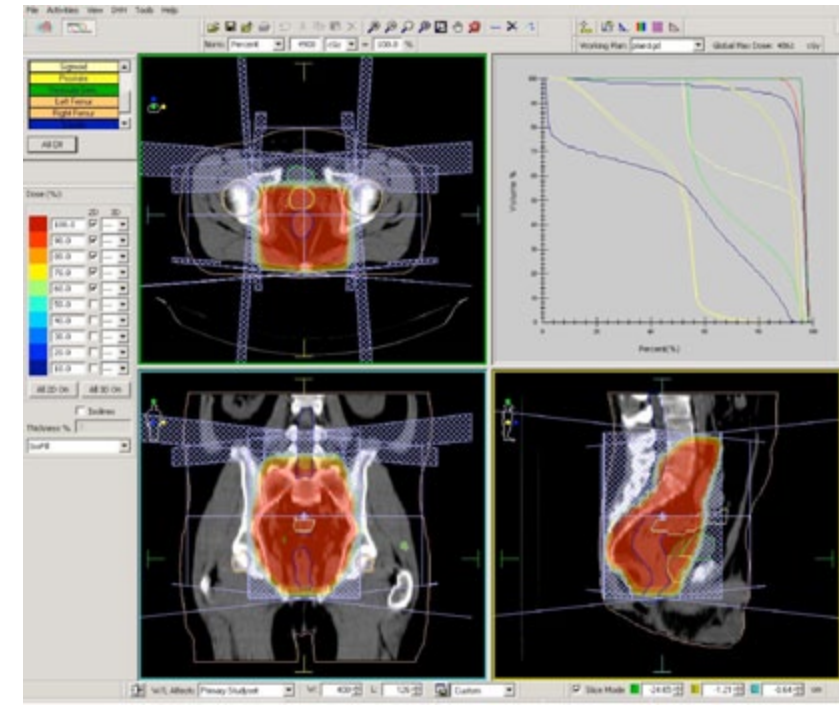
A sugárkezelést nagyenergiájú (15-18 MV) lineáris gyorsítóval végezzük a céltérfogat homogén ellátása érdekében, CT alapú tervezéssel 3D konformális technikával végezve. A kezelés következtében kialakult mellékhatások támogató kezelés mellett uralhatóak (6.7.-8. ábra). Ezt követően a műtét 6-8 héten belül elvégezhető.

T1-2 N0, vagy kis terjedést mutató T3 esetekben a rövid sugárkezelés 5x5 Gy dózissal is alkalmazható. Ezt követően 3-5 napon belül elvégzendő az opus.

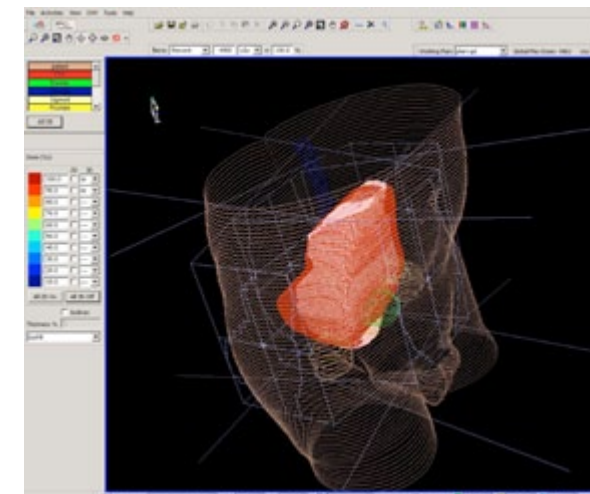
Postoperatív sugárterápia. A kezeléseket minden esetben 3D conformalis technikával, megavolt energiával, CT alapú tervezéssel történjenek. Minimum 3 besugárzási mezőt kell alkalmazni, mely magában foglalja a rectumot, a perirectalis zsírszövetet, illetve az a. iliaca interna lánc nyirokcsomóit. Különösen fontos a medencefal és a presacralis régió ellátása. A céltérfogat proximálisan a peritoneum áthajlásáig, distálisan legalább a daganat alsó szélé alatt 5 cm-ig tart. Magasan fekvő tumorok esetében, amennyiben ez kivitelezhető, óvjuk a sphinctert. Abdominoperinealis rectum extirpatio esetén a perinealis heg a céltérfogat része. A beteg rögzítésekor ügyeljünk az ép szövetek, különösen a vékonybelek védelmére.

T1 tumorok localis kimetszését követően alsó-középső harmadi tumorok esetén intrarectalis boost afterloading (HDR-AL) adása is alkalmazható. A javasolt dózis 3-5x5Gy 5 mm szöveti mélységre. T2 tumorok esetén 40-45 Gy teleterápia adása szükséges. Ugyancsak postoperatív kemo-irradiatio javasolt T3, N0, vagy bármely T, N+ esetekben. A dózis 50,4 Gy (1,8 Gy/frakció), de mikroszkópos vagy makroszkópos residualis tumor vagy nyirokcsomó-metasztázis esetén kiegészíthető 5,4-9 Gy boost kezeléssel.

Palliatív sugárkezelés. Palliatív esetekben 30-50 Gy adható (1,8-2 Gy frakciódózissal), de a hypofractionált besugárzás (10x3, 5x4 Gy) is szóba jöhet.



6.9. ábra: Középső harmadi rectumtumoros beteg 3D alapú besugárzási terve, 3 síkú rekonstrukcióval



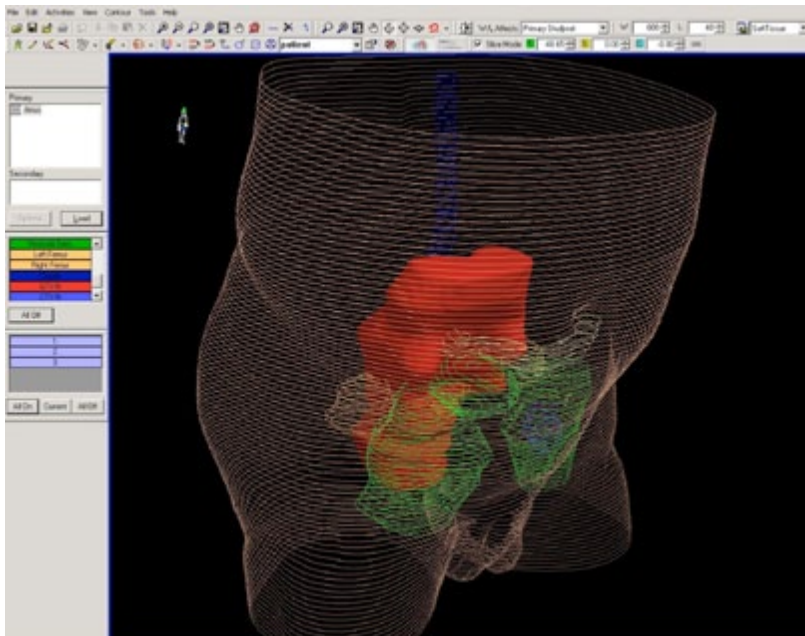
6.10. ábra: Rectumtumoros beteg 3D rekonstruált dóziseloszlása. Az előírt dózis (piros felhő) pontosan fedi a céltérfogatot (rózsaszín felhő)

A kemoterápia nélküli protokoll azokban az esetekben alkalmazandó, melyeknél cardialis vagy egyéb belgyógyászati okok miatt a kemoterápiás szer adása kontraindikált.

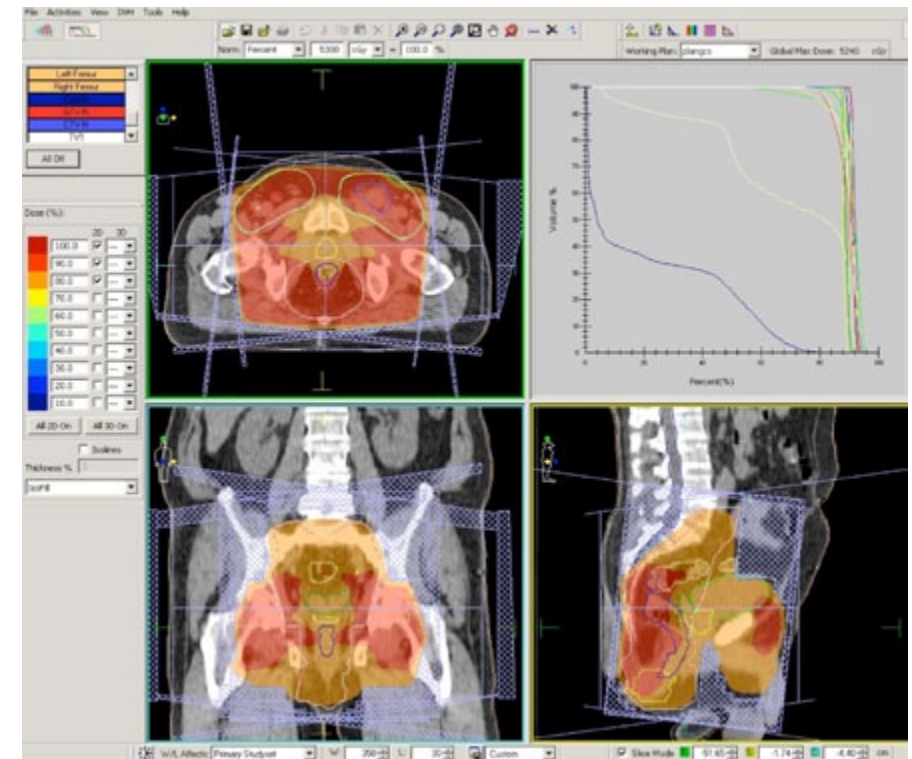
Anustumorok sugárterápiája. Az anusdaganatok alapvetően laphámrákok. Kezelésük és viselkedésük is különbözik a végbéldaganatokétól. Alapvető kezelési modalitás a kombinált 3D tervezésen alapuló kemoradioterápia. Az alkalmazható kemoterápiás szerek az 5FU-Mitomycin, utóbbi contraindicatioja esetén Cisplatin. Mitomycin-C és sugárkezelés kombinációja 70-75% 5 éves túlélést eredményezhet.

I. stádiumú daganat esetében 45-59 Gy összdózisú sugárkezeléssel párhuzamosan adott kemoterápia alkalmazható a primer tumorra, valamint lehetőség szerint az inguinákra.

II. stádium felett az összdózis 55-59 Gy, ahol 50,4 Gy-ig a céltérfogatba tartozik mindkét oldali inguinalis és az alsó kismedencei nyirokrégió is. Ezt követően szűkített mezőből a primer tumorra, illetve inguinalis nyirokcsomó-érintettség esetén az inguinalis területre is folytatandó a kezelés. A primer tumor kiterjedésétől függően kiegészítő kezelés percutan, illetve esetleg brachyterápiás boost formájában is végezhető (HDR-AL a primer tumorra 2-4x5Gy dózisban 5 mm szöveti mélységre).



6.11. ábra: Előrehaladott stádiumú anustumoros beteg kezelési céltérfogat, 3D rekonstrukció. A kezelendő terület magába foglalja az anus, valamint a kismedence területét (piros terület) valamint a nyirokrégiókat is (zöld terület)



6.12. ábra: Anustumoros beteg 3D besugárzási terve, 3 síkú rekonstrukcióval

Tekintve, hogy az elsődleges ellátást a kemo-irradiáció jelenti, a postoperatív kezelésre nincsenek konkrét ajánlások. A kezelésnek proctitis, és incontinentia lehet a mellékhatása. A helyi tumormentesség 20-43%, az 5 éves túlélés 59-79%.

Abdomino-perinealis exstirpációt követő sugárkezelésre nincs ajánlás. T3-4 és N+ esetekben ajánlott, de nincs rá evidencia.

Rizikószervek. A fent részletezett technikával végzett sugárkezelés mellett ritkák az irreversibilis mellékhatások, sugárreakciók. A jelentkező mellékhatásokat két fő csoportra oszthatjuk, úgymint acut és chronicus típusúakra. A leggyakrabban jelentkező *korai sugárreakció*t a hasmenés (radiogen enteritis, radio-mucositis) és a hólyaghurut (radiogen cystitis), urethritis jelenti, mellyel együtt dermatitis, vulvovaginitis jelentkezhet. Az enteritis esélyének csökkentésére ún. belly-boardot alkalmazhatnak, ahol a beteg hasonfekvő pozícióba helyezkedik el a kezelés alatt. Ebben a betegpozicionálási módszerben a has egy üregben helyezkedik el, melybe a vékonybelek tolulnak, így távolodva el a besugárzandó térfogattól. Ezáltal enyhébb enteritist eredményeznek.

A cystitis előfordulásának gyakorisága és a mértéke csökkenthető, ha a kezelés során a húgyhólyag vizelettel telt, ezáltal a szerv falának (nyálkahártya) sugárterhelése kisebb. Bakteriális infekció esetén antibiotikum is alkalmazható. *Késői sugárreakcióként* jelentkezhet a vékonybél heges szűkülete, valamint a perforáció, mely szerencsére csak ritkán fordul elő.

Alsóharmadi tumorok esetén időnként sajnos infertilitás is előfordulhat.

Betegkövetés

Colontumor esetén az első két évben 3 havonta végzett fizikális, és laborvizsgálatból, és félévente hasi UH és mellkas-rtg. felvételtől (vagy CT-vizsgálat) áll, és évente irrigoscopia vagy endoscopia javasolt. A harmadik évtől a vizsgálatok 6 havi és éves gyakoriságúvá válnak.

Rectumtumornál az első két évben 3 havonta végzett fizikális és laborvizsgálatból, és félévente hasi UH és mellkas-rtg. felvételtől (vagy CT-vizsgálat) áll, és évente endoscopia javasolt. Kismedence-MRI félévente szükséges. A harmadik évtől a vizsgálatok 6 havi és éves gyakoriságúvá válnak.

Máj

Anatómia

A máj fő tömegével közvetlenül a rekesz jobb kupolája alatt elhelyezkedő parenchymás szerv a hasüregben. A széles májszalag (lig. teres hepatis) egy jóval tömegesebb jobb és egy kisebb bal lebenyre osztja. Ez utóbbi a középvonaltól balra helyezkedik el.

Vérellátása kettős. Friss artériás vért az aorta ágrendszeréből az arteria hepatica-n keresztül kap. A másik, máj felé irányuló áramlást mutató érrendszer a vena portae rendszere, mely a gastrointestinalis traktus vénás vérét szállítja (kivételek: nyelőcső és az anus). Emiatt a gyomor-bélrendszeri daganatos betegségek áttéteinek első megjelenési helyét jelenti. A vénás vér elvezetése a vena cava inferior rendszere felé történik.

Az artériás vérellátás szerint a máj teljes állományát három lebenyre lehet osztani, a morfológiai felosztás szerinti jobb lebenyt kettőre, és a harmadikat a bal lebeny jelenti.

További tagozódást a szegmentális felosztás jelent, mely szerint nyolc szegmentumot különböztetünk meg.

A máj daganatai

A *primer* májdaganatok a máj saját szöveteiből – a májsejtekből, kötőszövetből, epeutakból, ér-képletekből – indulnak ki, míg a *secunder* tumorok más szervek – leginkább a gyomor-bélrendszer – daganatos betegségeiből származnak, ún. áttéti tumorok.

A primer daganatok az összes malignus tumorok 1-2%-át jelentik (5-600 új eset/év Magyarországon), bár egyes ázsiai, afrikai országokban 20-50%-ot is elérhetik. A mortalitás is hasonló számban jelentkezik. A metasztatikus tumorok előfordulása sokkal gyakoribb. Férfiaknál kétszer gyakoribb, mint a nőknél. Genetikai faktor jelenléte nem igazolható.

Etiológia

Bizonyított szerepe van a krónikus hepatitis-B, hepatitis-C vírusfertőzés talaján kialakult vagy akár alkoholos cirrrosisnak, valamint az aflatoxin expozíciónak is.

Kockázati tényezők

Dohányzás, parazita fertőzés miatti chronikus gyulladás, alkoholizmus, anticoncipiens szedés, immunosuppresszív kezelés, valamint bizonyos vegyszerekkel történő érintkezés (pl. vinilklorid).

Diagnosztika

A primer májdaganatok általában tünetmentesek, többnyire szűrővizsgálat vagy egyéb indokkal végzett képalkotó vizsgálat kapcsán, vagy krónikus májbetegség követése során igazolódik. A másodlagos daganatok már célzott vizsgálat alapján kerülnek felismerésre. Fontos az anamnesis felvétele, ilyenkor rá kell kérdezni a korábban lezajlott hepatitis fertőzésre, a lehetséges aflatoxin vagy vegyszer expozícióra. A betegség olykor jobb bordaív alatti fájdalommal járhat. Előrehaladott esetekben májfunkciós laborértékek emelkedése, lokalizációtól függően icterus lehet a tünete.

Fizikális vizsgálat tekintetében elmondható, hogy mivel a betegek jelentős részében cirrhosis talaján alakul ki, tapintható klinikai jelekkel jár. De felhívhatja a figyelmet az ascites és az icterus is.

Laborvizsgálatok: májfunkció (ASAT (GOT), ALAT (GPT), GGT, ALP, bilirubin-szint, tumormarkerek (CEA, AFP, CA-19-9).

Képalkotó vizsgálatok: UH, CT, MR, ERCP, májscintigráfia, cholescintigráfia. UH vagy CT vezérelt *biopsiás mintavétel*.

Szövettan

Csak a leggyakoribbakat említve:

- epitheliális:
 - hepatocelluláris carcinoma (HCC),
 - fibrolamelláris carcinoma,
 - cholangiocellularis carcinoma (intrahepaticus epevezeték carcinoma),

- hepatoblastoma, differenciált carcinoma
- nem epitheliális:
 - hemangioendothelioma,
 - hemangiosarcoma,
 - malignus lymphoma

Terjedés

A daganat az egyik lebenyből a másikba, centrum felől a perifériára terjedhet. Lymphogen úton a májkapu nyirokcsomóiba, mely a regionális szintet jelenti, vagy a kiscseplesz és a retroperitoneum nyirokcsomói felé, mely viszont már távoli metastasisnak számít.

TNM-beosztás

A máj primer tumorainak TNM-beosztása

Tx	Nem található primer tumor
T0	Nincs igazolható tumor
T1	Soliter tumor érinvázió nélkül
T2	Soliter tumor érinvázióval, vagy több tumor, melyek egyike sem nagyobb 5 cm-nél
T3a	Több tumor, mely nagyobb 5 cm-nél
T3b	Bármely méretű soliter vagy multiplex tumor v. portae vagy v. hepatica invázióval
T4	Környezetére terjedő tumor (az epehólyag kivételével), vagy a visceralis peritoneum perforációja
Nx	Regionális nyirokcsomó nem mutatható ki
N0	Nincs regionális nyirokcsomó-érintettség
N1	Regionális nyirokcsomó-érintettség igazolható
M0	Nincs távoli áttét
M1	Távoli áttét igazolható

A primer májtumorok stádiumbeosztása

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III A	T3a	N0	M0

Stage	T	N	M
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Bármely T	N1	M0
IVB	Bármely T	Bármely N	M1

Prognózis

Alapvetően rossz. Az 5 éves relatív túlélési ráta kuratív célú beavatkozást követően 50-70%, míg palliatív intenció esetén 20%. Inoperábilis esetben az átlagos túlélés 1 év alatt van (5%).

A másodlagos daganat (metastasis) 50-70%-ban reagál önálló sugárkezelésre vagy kemo-radioterápiára.

Kezelés

Amennyiben a beteg általános állapota megengedi – **sebészi resectióval** érhető el jobb eredmény, amennyiben a felfedezéskor még operábilis viszonyok találhatók. Sajnos a diagnóziskor már 50-70%-ban inoperábilis.

Az operabilitás attól függ, hogy ép-e legalább az egyik lebeny, van-e esély legalább 25-30%-nyi egészséges májállomány megtartására.

Transplantációra neoadjuváns kezeléssel csak ritkán, jól válogatott esetekben kerül sor. Ezeknél a betegeknek az 5 éves túlélés 60-70%. Metasztatikus tumor esetén kontraindikált.

Nem sebészi kezelésként hőablatio (rádiófrekvenciás ablatio, cryo-ablatio), *chemoablatio*, *chemoembolisatio*, *selectiv intraarterialis cytostatikus perfusio* korlátozott indikációval, de jó effektussal főként palliációként végezhető (25,26,27).

Kemoterápia tekintetében az 5FU, Adriamycin, Mitomycin-C tartalmú kezeléseket javasolják, melyek eredményei nagyon szerények. Klinikai vizsgálatok bizonyítják azonban a biológiai célzott terápia (sorafenib/Nexavar) ösztülésre gyakorolt kedvező hatását is (3 hónappal növelte a túlélést). Az agresszív kemoterápiás kezelések további májkárosodást okozhatnak, ezért nagy körültekintést igényelnek (28,29,30).

Sugárkezelés. A rosszindulatú májtumorok sugárkezelésének indikációját a helyileg kiterjedt, irresecabilis /inoperábilis primer tumorok, valamint metastaticus elváltozások palliációja jelenti.

A máj egészének dózisterhelését 30 Gy alatt tartva a tumorra 50-70 Gy-t, sőt hypofrakcionálva akár 90 Gy-t is adhatunk. Az utóbbi esetekben nagy pontosságú besugárzás tervezési és kivitele-

zési technikák alkalmazása kötelező (IMRT, Stereotaxia, IGRT, Cone-beam CT vezérelt IGRT). Ezekben az esetekben 40-66%-os local kontrollt és 11-15 hó median túlélést igazoltak (31,32).

Előrehaladott esetekben a transarterialis kemoembolizációval kombinált teleterápia válogatott esetekben javíthat az eredményeken.

A másodlagos vagy áttéti tumorok kezelésében az alábbi sémák terjedtek el:

30,3-46 Gy (1,8-2Gy frakció dózissal), de az egész májra akár 21,6 Gy összdózist is adhatunk, mellyel pár hetes relapsust érhetünk el.

A radioembolizáció Yttrium izotóppal jó palliatív hatású (33).

Indikáció. A lehetőségeket meghatározzák a máj, illetve a környező alacsony tolerancia dózisu szervek (duodenum, vese, máj, gyomor, gerincvelő), valamint a máj rekesszel együtt történő mozgása. Ezért ajánlatos 3D konformális technikával végezni lineáris gyorsítóval trackinggel vagy légszészéreléssel. Ilyen kezelések kizárólag az arra technikailag és szakmailag felkészült intézetekben történhetnek.

A kezelés módozata szerint általában külső kezelés (teleterápia) jön szóba kemoterápiával, vagy a nélkül – melyet adhatunk akár itraarteriálisan is. A radioterápia, amennyiben a tárgyi feltételek adottak – és ez Európában csak kevés helyen van így – intraoperatív sugárkezelés formájában is végezhető. Utóbbiak nem rutinszerűen alkalmazottak.

Korai sugárreakcióként jelentkezhetnek gastrointestinális tünetek (főként hányinger, hányás), láz, thrombocytopenia, hepatitis.

Az elérhető eredmények szerények. A leghosszabb túlélés intraarterialis kemoterápia és sugárkezelés kombinációjával érhető el (2 éves túlélés: 50%, 4 éves: 20%).

Betegkövetés

A betegek 3 havonta végzett hasi UH (vagy szükség esetén CT), és laborvizsgálatából áll 24 hónapig. Ezt követően 6 havonta, majd 5 év után évente végezzük a kontroll vizsgálatokat.

Hasnyálmirigy (pancreas)

Anatómia

A retroperitoneumban extraperitoneálisan helyezkedik el a L-I-II. csigolyák szintjében a gyomor mögött, és a feji részével a duodenum patkóba illeszkedve. Jobbról balra három részre tagolható: fej, test és fark, mellyel a lép hilusához ér. Topográfiaiban szoros szomszédságban van mindkét vesével (a fentebb említett szervek mellett), melyek lényeges rizikószervekként szerepelnek su-

gárkezeléskor. A hasnyálmirigyen teljes hosszában végighúzódnó fő vezetéke (Wirsung-vezeték) a Vater-papillán át nyílik a duodenumba a pancreasfej-vezetékkel (Santorini-vezeték) együtt. Ezek szoros szomszédságban vannak a közös epevezetékkel, mely a hasnyálmirigyfejbe ágyazódva helyezkedik el, így annak daganata esetén el is zárhatja azt.

Vérellátását a truncus coeliacusból és az arteria mesenterica superiorból kapja. Vénás vérének elvezetése a vena portae rendszere felé történik.

Nyirokereit a környező nyirokcsomókon keresztül az aorta környéki nyirokcsomókba vezetnek.

Szöveti szerkezetére jellemző, hogy exocrin (emésztőnedveket termelő) mirigyei mellett, a Langerhans-szigetek révén endocrin mirigyként is működik, és e funkcióját tekintve főszerepet játszik a vércukorszint-szabályozásban.

A hasnyálmirigy malignus daganatai

Epidemiológia

Az összes malignus daganatok 2-4%-át jelentik, az emésztőszervi tumorok több mint 10%-át. Többnyire az 60-as életévek közepén jelentkeznek túlnyomórészt. A betegség gyakrabban jelentkezik férfiaknál, mint nőknél. Magyarországon a 7. leggyakoribb daganattípus. 2005-ben 1973, 2007-ben 2187 új megbetegedést regisztráltak.

A betegség dohányosokban kétszer olyan gyakori. Fontos rizikótényező az alkohol (krónikus hasnyálmirigy-gyulladás talaján kialakuló tumor). Az elhízás, a diabetes (elhízáson keresztül) szintén emeli a hasnyálmirigyrák kialakulásának kockázatát. Az örökletes betegségek az esetek 5-10%-ában játszanak szerepet. BRCA2 gén mutációját hordozó családokban a pancreasdaganat korai életkorban jelentkezhet.

Szűrés

Általános szűrése nem javasolt, de hereditár pancreatitisben szenvedő betegeknél, családi halmozódás esetén javasolt.

Prognózis

A carcinomák között a 4. leggyakoribb halálok. A diagnózist követően a betegek 90%-a egy éven belül meghal, de az egy évet túlélők csak az operált betegek közül kerülnek ki. Az exocrin pancreastumorok kombinált kezelést követő 5 éves túlélése 13%.

Növekedés, terjedés

Az exocrin rész tumorainak a környezet felé határa nincs. Felfedezésükkor már 2,5-3,5 cm nagyságúak. Terjedés közben a feji tumorok szűkíthetik a közös epevezetékét és/vagy a ductus pancreaticust. A feji tumorok a Vater-papillára terjedhetnek, kifehélyesedhetnek. A műtét idején a tumor már általában beszűrte a környezetét, a retroperitonealis zsírszövetet, a szomszédos szerveket, peritoneumot. Jellegzetes az idegek mentén terjedés. A nyirokutakon történő metastatisalódás során a feji tumorok esetében a tumor elérheti a retroduodenalis, a pancreasfej feletti és alatti, a test feletti és az elülső, valamint az alsó pancreaticoduodenalis nyirokcsomókat. A test és a farok tumorainak nyirokcsomó-régiói a test és a farok felső és alsó, valamint a léphilus nyirokcsomói, de előfordult már a pleura és a tüdő felé terjedés is. Haematogen metastasist a májba, tüdőbe, mellékvesébe, vesébe, csontba, agyba, bőrbe adhat.

Szövettan

Rosszindulatú daganatainak 90%-át az exocrin rész ductális adenocarcinomája jelenti.

60-70%-ban a pancreasfejből indul ki, kb. 10-20%-ban a testből és nagyjából ugyanennyi a farokból. Igen korán metasztatizál főként lymphogén úton. Metastasisképző hajlama igen nagy, a kuratív céllal végzett műtéteknél is mintegy 80%-os nyirokér és 70%-os perineurális invázió mutatható ki. A jellegzetes tünetek jelentkezésekor az elváltozások 75%-a inoperabilis. A hasnyálmirigy neuroendocrin daganatai a különböző hormonok nem kontrollált termelődése miatt sokrétű klinikai képet okozhatnak.

Panaszok, tünetek

Epigastriális fájdalom, fogyás, icterus (a fej daganatainál a leggyakoribb tünet). A daganat hátba sugárzó fájdalmat, valamint tapintható rezisztenciát, ascitest okozhat, melyek már az irresecabilis jelei.

TNM-beosztás

Pancreastumorok TNM-beosztása

- Tx Nem található primer tumor
- T0 Nincs igazolható tumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 A tumor a pancreasra lokalizálódik és nem nagyobb, mint 2 cm
- T2 A tumor a pancreasra lokalizálódik és nagyobb, mint 2 cm

- T3 A tumor túlterjed a pancreas határain, a truncus coeliacus vagy az a. mesenterica superior érintettsége nélkül
- T4 A tumor a truncus coeliacusra vagy az a. mesenterica superiorra (irresecabilis primer tumor)
- Nx Nem található regionális nyirokcsomó
- N0 Nincs igazolt regionalis nyirokcsomóáttét
- N1 Regionális nyirokcsomóáttét
- M0 Nincs távoli áttét
- M1 Távoli áttét igazolható

A pancreastumorok stádiumbeosztása

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Bármely N	M0
IV	Bármely T	Bármely N	M1

Diagnosztika

Anamnesis felvétel, *fizikális vizsgálat* felfedheti a fogyást, a fájdalomtalanul kialakuló icterust.

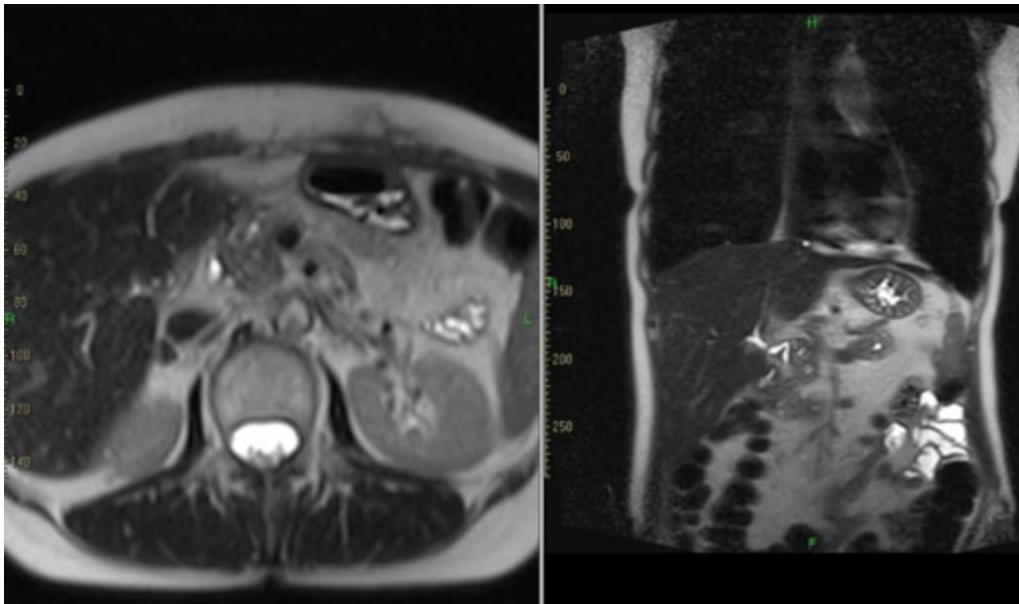
Hasi UH a 3 cm-nél nagyobb tumorok esetében 95%-os érzékenységgel képes a daganatok kimutatására, de a kisebb tumoroknál drámaian alacsonyabb.

CT napjaink legjobb képalkotó vizsgálata pancreastumor esetében. A kisméretű daganatokon kívül kimutathatja a retroperitonealis lymphadenomegáliát. A vizsgálat lényegesen megbízhatóbb az új multidetektoros CT-vizsgálatokkal. Mindkét képalkotó módszer lehetőséget adhat **cytológiai mintavételre**. Periampulláris tumorok esetén **endoscopia** adhat erre lehetőséget.



6.13. ábra: Pancreasfej-nyak határon lévő tumor axiális CT-képe

Az MRI pontosabban ábrázolja a mirigy kontúráját, így a pancreaselváltozások differenciálásához ad támpontot. A PET a távoli metastasisok és recidívák kimutatására, a terápias válasz monitorozására, néha a tumort utánzó folyamatok (pl. autoimmun betegségek) differenciálására alkalmas (34).



6.14. ábra: Pancreasfej-nyak határon lévő tumor axiális és sagitalis MR-képe

ERCP (endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia) alkalmas a vezetékrendszer morfológiai eltéréseinek felfedezésére, de a gyakori széptikus szövődmények miatt használata megfontolandó. Helyette **MRCP** (MRI-ben végzett cholangio-pancreatographia) végezhető.

A **laborvizsgálat**, a tumormarkerek (CA19-9, CEA) emelkedett voltát mutathatja szintén emelkedett májfunkciós értékek mellett.

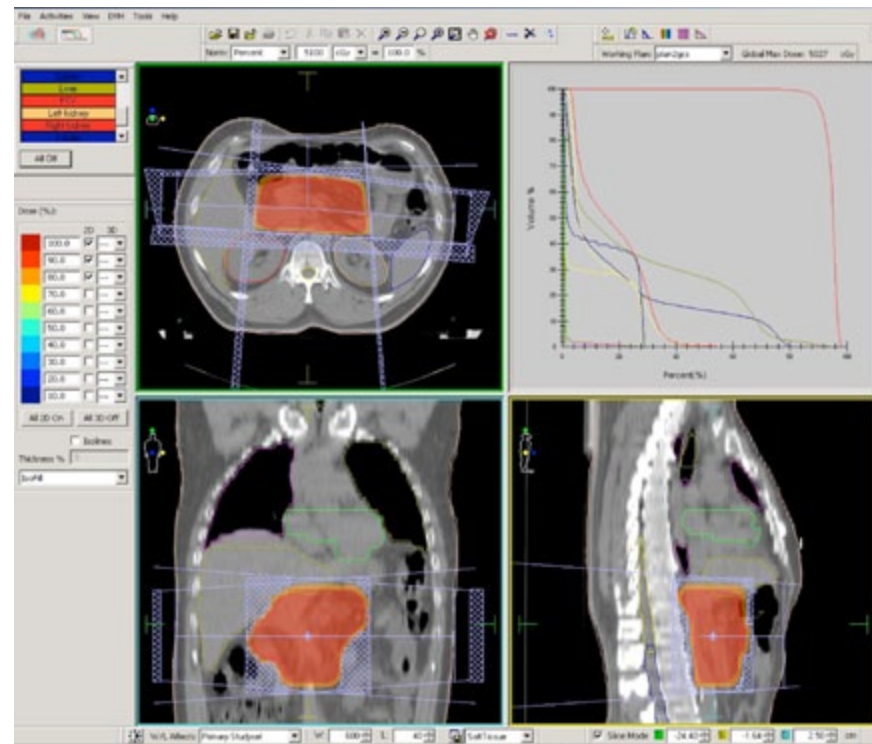
Kezelés

Kezelése tekintetében a **sebészi** megoldás adhat lényegesebb javulást a túlélés tekintetében, mint ahogy már korábban írtuk, elsősorban a pancreasfej tumorainál. A műtéthez hozzátartozik a regionális nyirokcsomók eltávolítása. A kiterjesztett nyirokcsomó-dissectio, nincs hatással a hosszú távú túlélésre. A hasnyálmirigyfark tumorai esetén a resectio és a nyirokcsomó-dissectio kiegészítendő a lép eltávolításával. Az összes lokalizációt tekintve a resecabilitási ráta 25% alatt van. Palliatív céllal készíthető biliodigestiv anastomosis, melynek különböző variánsaival az epepasszázst biztosíthatjuk. Radikális műtétet követően az általános túlélés 12-20 hónap, az 5 éves túlélés 5-13% (35,36,37).

Kemoterápia. A széles körben alkalmazott 5FU tartalmú kemoterápiás szer mellett a gemcitabine (Gemzar) kombinációjú kemoterápia a standard, mely közel kétszer hosszabb betegségmentes túlélést (14,2 hónap vs. 7,5 hónap) biztosít a csak observációban részesült betegekhez képest. (38,39,40,40,42,43,44).

Sugárkezelés. A pancreastumorok sugárkezelésében a környező rizikószervek toleranciadózisa miatt csak korlátozott eredmények érhetőek el. Emiatt általában kemoterápiával együtt alkalmazzuk.

A kezelést teleterápiás módszerrel végezzük. A céltérfogat magában foglalja a primer tumort/ tumorágyat és a regionális nyirokcsomókat a paraaorticus nyirokcsomók egy részével (az operált esetek 76%-ában található nyirokcsomó-metastasis). A tervezendő térfogat a tumor mellett a microscopicus daganatterjedés (1-2 cm), valamint főként a légzőmozgásból eredő szervmozgást és a beállítási pontatlanságot figyelembe véve további 1-1,5 cm-es térfogatot jelent. Nagy pontosságú besugárással (IGRT, légzésvezérelt) a konvencionális 45-50,4 Gy (1,8-2 Gy frakció dózissal) kiegészíthető a tumorágyra, vagy primer tumorra adott 5,4-10 Gy-el. A besugárást nagy energiájú fotonnal, 3D konformális technikával, CT alapú tervezéssel végezzük. Háromnál több besugárási mező alkalmazása előnyös a vesék és a vékonybelek dózisterhelésének csökkentése érdekében. A külső sugárkezelés IORT (intraoperatív) terápiával is kombinálható. Az előbb említett max. 50 Gy a műtét alatt további 15-20 Gy-vel kiegészíthető elektronsugárással vagy alacsony dózisirátájú jódtóppal végzett sugárzó implantátummal 120 Gy dózissal. Széles körben egyik sem terjedt el.



6.15. ábra: Pancreastumoros beteg 3D besugárzási terve, 3 síkú rekonstrukcióval

A sugárkezelést 5FU adásával kiegészítve alkalmazható jó általános állapotú betegnél, non-resecabilis tumor esetén javítja a túlélést. Klinikai vizsgálatok eredménye szerint csak a kemoterápia befolyásolja az átlagos túlélést szignifikáns mértékben.

Összefoglalásként elmondható, hogy a pancreastumorok alapvetően rossz prognózist a műtéti kezelés is csak a korai esetekben javíthatja említésre méltó sikerrel. Sem a nem sebészi kezelése együttvéve, sem pedig a sugárterápia önállóan érdemben nem javítja az eredményeket (45,46,47,48).

Palliatív kezelésként a sugárterápiának jó fájdalomcsillapító hatása lehet, emellett növelheti a túlélést is. Végezhető kemoterápiával kombináltan is. A *kemoterápia* önmagában is adható palliációként. A palliatív *műtéti* megoldás is szükségessé válhat, mellyel a passzást biztosíthatjuk megkerülő anasztomózis készítésével, illetve endoscopos stent behelyezésével.

Mellékhatások. Sugárterápiás mellékhatások a régióban található rizikószervekben kialakult sugárreakció miatt jelentkezhetnek. Epigastriális fájdalom, görcs, bélnyálkahártya-gyulladás, esetleg perforatio (ritka). Emellett fokozott bélmotilitás, esetleg táplálkozási nehézség.

Betegkövetés

Az első 3 évben 3 havonta, az 5. évig 6 havonta végzett fizikális vizsgálatból, hasi UH- és mellkasi, hasi CT-vizsgálatból, laborvizsgálatokból és szükség esetén végezhető passzázsvizsgálatból áll.

Irodalom

- Bodoky György, Kopper László: *Gastroenterologiai onkológia* (2009) Semmelweis, 2009
 Gaál Csaba: *Sebészet* (szerk.) 8. kiadás, Medicina Könyvkiadó, 2012.
 Kásler Miklós (szerk.): *Az onkoterápia irányelvei* (2001.) Springer
 Kásler Miklós (szerk.): *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei* (2008.) Springer
 Németh György: *Sugárterápia* (2001.) Medicina Könyvkiadó
National Comprehensive Cancer Network Guidelines version 2.2012

Nyelőcső

1. Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
2. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
3. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: Endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J of Surg*;2001;25:424-432.
4. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123(RTOG 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
5. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514.
6. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 200;26:37-41.
7. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Ocology* (Williston park)2004;18:22-25.
8. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Presier CM, et al. Phase II trial of Erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006;24:4922-4927.

Gyomor

9. Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut*. 1975; 16:884-886.
10. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Endoscopic ultrasound in the pre-operative staging of gastric cancer: A comparative study with dynamic CT. *Radiology*. 1991;181:426-432.
11. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180.
12. Soetikno R, Kaltenbac T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005;23:4490-4498.

13. Schwarz RE, Smidth DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:317-328.
14. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1038 patients. *Ann Surg*. 2000;232:362-571.
15. Tepper JE, Gunderson LE. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):187-195.
16. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and metaanalysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
18. Ozal G, Dogan M, Akbulut H et al. *The safety and efficacy of modified-dose docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (mDCF) combination in the front-line treatment of advanced gastric cancer.* (abstract, presented at the 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract 113).
19. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.

Vastagbél

20. LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon A. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup INT-0089. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21:2912-2919.
21. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Cur. Opin. Gen. Surg* 1994:208-213.
22. Cheesman SL, Joel SP, Chester JD. Et al. A modified de Gramont regimen of Fluorouracil alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J. Cancer* 2002;87:393-399.
23. Salz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin oncol* 2008;26:2013-2019.
24. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: result of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.

Máj

25. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
26. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237(2):208-217.
27. Yamakado, K., et al., Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247(1):260-266.
28. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 2008;359(4):378-390.

29. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34. Epub 2008 Dec 16.
30. Miller AA, Murry K, Owzar DR, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Onc* 2009;27:1800-1805.
31. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, K, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-664. h and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47(1):71-81.
32. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12: 218-225.
33. Kulik, L.M., et al., Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma.

Hasnyálmirigy

34. Schellenberg D, Quon A, Minn AY, Graves EE, Kunz P, Ford JM, Fisher GA, Goodman KA, Koong AC, Chang DT. 18Fluorodeoxyglucose PET is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1; 77(5): 1420-1425.
35. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva Chir*. Apr 2004;59(2):151-163.
36. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg*. Dec 2003;7(8):946-952; discussion 952.
37. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, Nagorney DM, Farnell MB. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. Sep-Oct 2005;9(7):922-927.
38. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N, Alexander R, Hanna N, Regine WF. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1; 79(1): 158-162.
39. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
40. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl_7s):Abstract 4010.
41. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:167-175.
42. Neuhaus P, Riess H, et al. CONKO-001 Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2008. (May 20 suppl) Abstract LBA 4504.
43. Neoptolemos J, Buchler M, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081.
44. Geissler M, Hofheinz R, Moehler MH, et al. Trastuzumab and capecitabine in patients with HER2-expressing metastatic pancreatic cancer: A multicenter phase II study of the German AIO pancreatic group (AIO PK-0204) *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl 15s):Abstract 4070.

45. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, Paulson EK, Gottfried MR, Baillie J, Branch MS, Jowell PS, McGrath KM, Clary BM, Pappas TN, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2001 Dec; 8(10): 758-765.
46. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette PJ, Ychou M, Bibeau F, Roy P, Scoazec JY, Partensky C. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol*. 2009 Aug; 20(8): 1387-1396.
47. Talamonti MS, Small W, Jr, Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, Zalupski MM, Hoffman JP, Freedman GM, Kinsella TJ, Philip PA, McGinn CJ. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006 Feb; 13(2): 150-158.
48. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenas HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(May 20 suppl): abst. 4506.

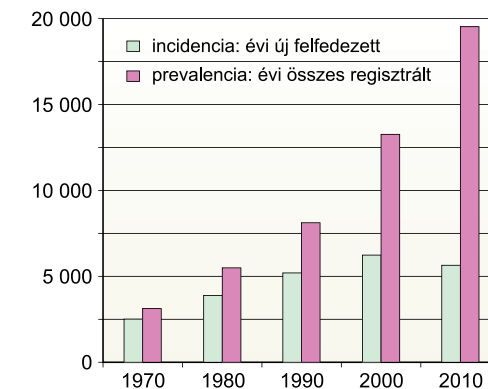
Epehólyag és az epeutak

49. Kayahara M, Nagakawa T. Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4,770 patients. *Cancer* 2007;110:572-580.
50. Wang SJ, Fuller CD, Kim J-S, et al. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2112-2117.
51. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:343-368.
52. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245:893-901.
53. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med* 2010;362:1273-1281.
54. Hezel AF and Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *The Oncologist* 2008;13:415-423.
55. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2:774-779.
56. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008;113:2119-2128.
57. Macdonald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(4):941-954.

7. TÜDŐDAGANATOK

Bevezetés

A tüdőrák – mint halálok – a malignomák között mind a férfiaknál, mind pedig a nőknél vezető helyen áll, az öt éves túlélés 10-15%-os. 2010-ben világszerte 1,6 millió tüdőrákos megbetegedést fedeztek fel. A tüdőrák kezelésének nehézségeit jól mutatja, hogy míg az összes rákesetnek a 13%-át adta a tüdőrák, addig a daganatos összhalálozásnak közel a 18%-áért ez a megbetegedés tehető felelőssé. 2020-ban már 15 milliónyi új rákbeteggel kalkulálnak, amelyből a leggyakoribb várhatóan továbbra is a tüdőrák lesz. Ha a jelenlegi tendencia nem változik, akkor a tüdőrák lesz 2020-ra a 4. leggyakoribb halálok a világon. A tüdőrákban megbetegedetteknek csak a 12-18%-a él 5 évvel a betegség felfedezése után, ezzel szemben a vastagbélráknál 61%, a mellráknál 86%, a prosztataráknál pedig 96% az 5 éves várható túlélés. Mivel a tüdőrákos esetek 95%-áért a dohányzás tehető felelőssé, bátran állíthatjuk, hogy a tüdőrák volna az egyik leginkább megelőzhető gyakori és életveszélyes megbetegedés. A dohányzásról való leszokással több emberélet menthető meg, mint a jelenleg rendelkezésünkre álló összes szűrő és kezelési lehetőségekkel. Magyarország világelső a tüdőrákos megbetegedések gyakoriságát tekintve. Évente több mint nyolcezer ember hal meg hazánkban ebben a betegségben (12).



7.1. ábra: A tüdőrák incidenciájának és prevalenciájának alakulása Magyarországon (Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet évkönyv)

Általános jellemzők

A hazai gyakorlatban a tüdőrákos betegek 30%-át jelenleg a tüdőbeteg-gondozó intézetekben fedezik fel ernyőképszűrővel, a többi panaszok alapján, továbbá a betegek kivizsgálását, kezelését és gondozását is a pulmonológiai szakhálózat koordinálja. A tüdőrákos betegek ellátása azonban komplex feladat. Minden olyan pulmonológiai intézetben, ahol tüdőrákos beteget kezelnek, Onkológiai Munkacsoport kell, hogy működjön, amelynek tagjai (minimálisan elégséges feltételként) képalkotó diagnosztika, patológus, pulmonológus, mellkas sebész, klinikai onkológus és sugárterapeuta. A munkacsoport elsődleges feladata a diagnózis megállapítását közvetlenül követően a terápiás terv felállítását (terápiás döntéshozatal), annak tervszerű megvalósítása és szükség szerinti módosítása. Ehhez segítség a módszertani ajánlás, mely a diagnosztika és a terápia elveinek és módszereinek egységes alkalmazását hivatott szolgálni (1).

A **betegség kialakulása** rendszerint a belégzett levegővel – ez leggyakrabban sajnos a közönséges dohányfüst – bekerült káros, rákkeltő anyagoknak köszönhető. A tüdő hörgőrendszere egy egyre több és kisebb keresztmetszetű ágra bomló csőrendszer, mely végül a mintegy 300 millió léghólyagocskában (alveolusokban) végződik, ahol a légcsere történik. Az állandó fokozott terhelés a tüdő öntisztító rendszerét károsítja, és idült légszennyezőanyag alakul ki. A nem megfelelő tisztító mechanizmus miatt a káros anyagok hosszabb ideig tartózkodnak a hörgőrendszerben és a nyálkahártyasejtekben DNS-károsodást (mutáció) idézhetnek elő, mely daganatos elváltozást indíthat el (onkogének aktiválódása), ha ezt a sejt nem tudja kijavítani.

A p53 fehérje (szuppresszor gén) a sejtek életének szabályozásában, a DNS javításában és az ún. programozott sejthalálban, az apoptózisban játszik szerepet. A p53 gén mutációját (átalakulását) a tüdődaganatok mintegy 50-70%-ában ki lehet mutatni, és feltehetőleg ez is szerepet játszik az ellenőrizhetetlen sejtszaporulatban.

A tüdőrák kockázati tényezői

1. *Dohányzás.* Már biztosan tudjuk, hogy a tüdőrákos esetek túlnyomó többségének a dohányzás az oka. Minél hosszabb ideig és minél többet dohányzik valaki, annál nagyobb a tüdőrák kialakulásának kockázata. Mértéke az év/napi doboz (PY: pack/year). Egy évig napi egy doboz cigaretta elszívása 1 PY, napi két doboz 2 PY, két évig napi fél doboz 1 PY. 30 PY felett férfiak esetében tízszeresére, nőknél ötszörösére emelkedik a tüdőrák kialakulásának kockázata. Erős dohányosok esetében – naponta két doboz cigaretta – a kockázat rövidebb idő alatt akár 20-30 szoros is lehet. Bár a legtöbben nem szívják le a füstjét, a szivarozás és a pipázás is igen komoly kockázati tényező, akárcsak a marihuánás cigaretta fogyasztása. Meghatározó továbbá, hogy mely életkorban kezdte el az illető a dohányzást. Minél fiatalabb korban, annál nagyobb

a kockázata a tüdőrák kialakulásának. Az elszívott cigaretta mennyisége, a cigaretta kátránytartalma, valamint a tüdőrák előfordulása között bizonyított a szoros összefüggés. Kutatási adatok alapján ez vonatkozik a passzív dohányzásra is. A tüdőtümorosok 80-85%-a dohányos, a dohányosoknak viszont átlag 30-35%-a kap tüdőrákot, a többiek általában egyéb, de szenvedélyükkel összefüggő betegségben hunynak el (keringési, tüdőtágulás stb.). A nem dohányzó tüdőrákos betegek kb. 17%-ánál azért jelentkezik a kór, mert gyermekkorukban voltak kitéve a dohányfüst hatásának. A tüdőrák nem az egyedüli daganat, amelynek kialakulása a dohányzás következménye lehet. A gége, a szájüreg, a nyelőcső, a hólyag, a vesék, a gyomor, a prosztata, a hasnyálmirigy, sőt újabban a méhnyak rákos megbetegedései vonatkozásában is igazolták a dohányzás kockázatonnövelő szerepét.

2. *Foglalkozási ártalmak.* Növeli a tüdőrák kockázatát az azbesztnel való kitettség, főként hajóépítő, valamint építőipari munkásoknál. Amíg a dohányzás 15-szörösére növeli a tüdőrák kockázatát, a dohányzás és az azbeszt expozíciónak kitett embereknél együtt a kockázatonnövekedés mértéke 50-szeres is lehet. Más kémiai anyagok is növelhetik a tüdőrák kialakulásának kockázatát, ha valaki rendszeresen kapcsolatba kerül velük: arzénvegyületek, króm, nikkel, vinil-klorid, nehézfém-porok, urán, illetve a szénhidrogének (gázolaj és benzin) égéstermékei. Kis mértékben a radon gáz is növeli a tüdőrák kialakulásának kockázatát. A radon szintelen, szagtalan gáz, amely olyan helyeken szabadul fel, ahol jelentősebb mennyiségű urán van a talajban.
3. *Obstruktív légzési betegségek.* A dohányosoknál kialakult obstruktív légúti megbetegedések esetében (FEV1 <60%) hatszor gyakoribb a tüdőrák előfordulása, összehasonlítva azokkal a dohányosokkal, akiknél nincs hörgőobstrukció.
4. *Nem és kor.* Míg 1960-ban a nő/férfi halálozási arány 1:8 volt, ma már ez az arány 1:3. Nőknél gyakoribbá vált a fiatalkori manifesztáció és az adenocarcinoma előfordulása – ezt a vékony, csökkentett nikotintartalmú, de mélyen leszívott füstszűrős cigaretták elterjedésének tulajdonítják. A tüdőrákosok kevesebb, mint 10%-a kerül ki a 45 évnél fiatalabbak közül. A legvesélyeztetettebb a 60-69 éves populáció. Hazánkban az előfordulás (incidencia) évről évre növekszik, de az adott évben nyilvántartott – azaz előzőleg már felfedezett és nyilván gyógyított – élő betegek száma (prevalencia) még jobban. Az incidencia és prevalencia közötti „olló” nyílása az egyre hatékonyabb gyógyítás fokmérője (7.1.ábra).

Az új daganatos megbetegedéseket tekintve 2010-ben a férfiaknál a tüdődaganat az első helyen állt, a nőknél pedig az emlőrákot megelőzve a colorectalis daganatok után a második (12,28).

A tüdőrák klinikuma

A tüdőrák fejlődésének kezdeti szakában rendszerint nem okoz tüneteket. Korai időszakban a tüdőrák többnyire a mellkasröntgenen sem ismerhető fel. Sajnos a felismerés pillanatában gyakran

előrehaladott stádiumban van a beteg. Alapos anamnézissel azonban kideríthető, hogy a szűrés-sel kiemelték közel felében olyan tüneteket lehet retrospektíve megállapítani, amelyek alapján, ha a beteg orvoshoz fordult volna, a diagnózis korábban felállítható lett volna. A tüneteket a daganat lokális hatása, a metastasisok, valamint a paraneoplasias jelenségek váltják ki.

Panaszok, tünetek

1. A köhögés jelentkezése, felerősödése, jellegének (hangjának) megváltozása.
2. A vérköpés a hörgőrákosok 20-30%-ában fordul elő. Bár a haemoptoe hypertóniában, bal szív-fél elégtelenségben, tüdőembóliában röntgenelváltozás nélkül is gyakori.
3. A mellkasi fájdalom a tüdőrákosok egynegyedénél-felénél fordul elő. Az egyik típusa intermittáló; azon az oldalon jelentkezik, ahol a daganat van, oka nem ismert, de nem jelenti a hörgőrák inoperabilitását, szemben a súlyos, állandó jellegű fájdalommal, mely arra utal, hogy a daganat ráterjedt a mediastinumra, pleurára, vagy mellkasfalra.
4. Sípolás – stridor a trachea és nagyhörgők tumoros szűkülete esetén észlelhető. Kezdetben gyakran csak testhelyzetváltoztatás provokálja (pl. lapos hanyattfekvés), ezt a beteg önkéntelenül is kerüli, és csak ha állandósul, akkor fordul orvoshoz.
5. Azonos lokalizációban ismétlődő pneumónia az egyik legismertebb gyanújel. A kialakuló daganat már korán okozhat mögöttes váladékpangást, ahol a kórokozó baktériumok-vírusok könnyen megtelepednek.
6. Dyspnoe perifériás tumorok esetén nem szokott előfordulni. Általában előrehaladott stádiumban jelentkezik, a légzőfelület csökkenését azonban nemcsak maga a daganat térfogata, hanem a hörgők kompressziója miatt kialakuló mögöttes atelectasia is okozhatja. Ilyenkor rendszerint a légtelen terület vérkeringése még működik, de a gázcsere itt értelemszerűen nem jöhet létre.
7. Légzéssel összefüggő mellkasi fájdalom a tüdőszéli daganatoknál fordul elő, ha a tumor eléri a mellhártyát. A fájdalom állandósulhat, ha a daganat belenő a mellkasfalba. A tüdőcsúcsban növekvő hörgőrák az itt futó idegköteg és bordák beszűrése miatt erős váll- és karfájdalmat, érzészavart, karizomsorvadást, ritkán szemtüneteket okozhat.
8. A légcső mögött fut a mellkasban a nyelőcső, mellettük nyirokcsomók találhatóak. Daganatos megnagyobbodásuk a nyelőcső összenyomásával nyelési nehézséget, a légcsövet szűkítve nehézlégzést okozhat. A nagyhörgők, és nyelőcső között kialakulhat kóros összeköttetés, vagyis sipoly a daganat miatt. A sipolyjáraton nyeléskor főleg folyadék kerül a légutakba, mely köhögést, később tüdőgyulladást okoz.
9. A rekedtség és rekeszbénulás a nervus recurrens, illetve a nervus phrenicus tumoros involvációjára utal. Míg az előbbi rekedtséget okozva arra készíti a beteget, hogy orvoshoz forduljon, az utóbbi nem ritkán tünetmentes radiológiai lelet.

10. A mellkasi folyadék a tumor ráterjedését jelzi a pleurára és a mellkasfalra, de az esetek 5-10%-ában azonban a tüdőrák mellett kialakuló gyulladással járó folyamat jele is lehet. Krónikusan fennálló nagy kiterjedésű atelectasiánál az intrathoracalis nyomásviszonyok megváltozása miatt („ex vacuo”) a mellhártya daganatos érintettsége nélkül is kialakulhat.
11. A Pancoast-szindrómát általában nem kissejtes típusú, tüdőcsúcsi, a plexus brachialis, a C.VII - Th. I-II-t, a ganglion stellatumot is involváló tumor okozza. Vállfájdalommal jár, melyhez Horner-trias társulhat (lásd 7. pont).
12. A vena cava superior szindrómát oedemás, plethoras vagy kékes színű arc, telt nyaki vénák, dyspnoe jellemzi. Fejfájás, szédülés jelentkezik. Ha lassan alakul ki, a mellkason a bőr alatt értágulatok láthatók (Caput Medusae). Oka a vénás visszaáramlás akadályozottsága daganatos lezárás vagy thrombus miatt.
13. A májmetastasis általában nem okoz tüneteket, de a májenzimek az esetek 50-70%-ában kórosan emelkedettek lehetnek, de előrehaladottabb esetben hasi fájdalmat, olykor sárgaságot, hasi folyadékgyülemet okoz.
14. A mellékveseáttét tüdőrákban viszonylag gyakori, mely általában tünetmentes; klinikailag ritkán észlelhetők hypofunkciós tünetek.
15. Csontok: a kissejtes tüdőrák lokalizáltnak látszó formájában az esetek 30-40%-ában mutatható ki áttétképződés klinikai és laboratóriumi tünetek nélkül. A nem kissejtes rákban a bizonyított csontáttétek aránya 10%.
16. Az agyi áttétek gyakran tünetmentesek. Növekedésük fejfájást, hányingert, hányást idézhet elő, góctünetek is jelentkezhetnek, mint hemiparesis, agy idegbénulásos tünetek, látómezőkiésés, görcsrohamok, magatartásváltozás. Leggyakrabban a kissejtes, majd az adenocarcinoma ad a központi idegrendszerbe áttétet.
17. Paraneoplasias tünetek: a tumor szisztémás hatása a betegek 10-20%-ában igen változatos tüneteket hozhat létre, melyek a daganat eltávolítása után vagy kemoterápiát követően visszafejlődnek, a tumor progressziójakor súlyos, akár halálos szövődeményeket okozhatnak. Gyakori általános tünet az étvágytalanság és fogyás, olykor a láz. Nem ritka a véralvadékonyság fokozódása miatt fellépő, ismétlődő trombózisok (vérrögképződés a visszerekben), illetve a vérrög érfalról való leszakadása és elsodródása miatt tüdőembólia, valamint: polymyositis, polyneuropathia, dobverőujjak, thrombocytopeniás purpura, dermatomyositis, pruritus, hyperpigmentáció, Cushing-szindróma, erythema multiforme, hypercalcemia, carcinoid szindróma, nephrosis szindróma, cachexia stb.

Diagnosztikai eljárások

Anamnézis felvételekor és a fizikális vizsgálat során a jellemző panaszokra és tünetekre kérdezzük rá, az esetleges paraneoplasias tüneteket sem elhanyagolva.

Laboratóriumi vizsgálatok

Vérkép, májfunkció, vesefunkció, ionok, vérgáz, vérs- alvadási idő, prothrombin.

Tumormarkerek: a daganat által expresszált molekulák, melyek jelzik a tumoros és egészséges sejtek közti biokémiai és/vagy molekuláris biológiai különbözőségeket.

A tüdőrákra vonatkozó tumormarkerek és prognosztikai faktorok immunhistokémiai vizsgálata (EGFR-Kras mutáció, stb. kimutatása) jelenleg már a mindennapi gyógyító munka integráns része, a „célzott” – egyénre szabott – gyógyszeres kezelés alapja. Ezen gyógyszerek sugárterápiával való kombinálhatósága jelenleg klinikai kutatások tárgya (11).

Képalkotó vizsgálatok

1. Hagyományos radiológiai módszerek. Mellkas röntgenfelvétel-átvilágítás (minimálisan elvégzendő vizsgálat). A kétirányú mellkas felvétel az elsőként választandó alapvizsgálat szűrés után vagy diagnosztikus célból, mely átvilágítással kiegészítendő a szummálódott árnyékok szétvetítésére és a cardiorespiratoricus mozgások értékelésére.



7.2. ábra: Jobb középső lebenyi tüdő tumor 2D RTG rekonstrukciója

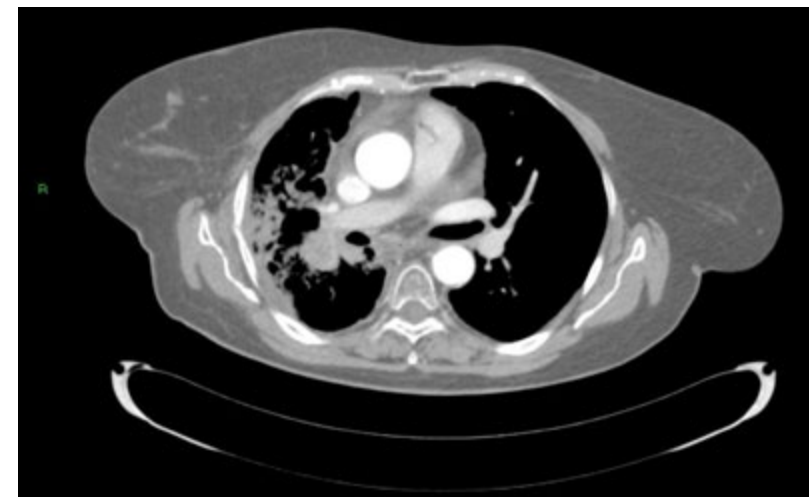
Csontfelvételek. Panaszos betegeknél csontfájdalmak helyének megfelelően célzott felvételeket készítünk a csontszerkezet megítélésére, illetve pozitív csontizotóp-vizsgálat esetén kontrolláljuk a megfelelő területet.

2. Computer tomográfia (CT). Mellkasi CT-vizsgálat (minimálisan elvégzendő vizsgálat). Mellkasi CT-vizsgálat elvégzése thoracotomia előtt minden esetben szükséges és kötelező. A differenciáldiagnosztikai kérdéseket megoldva alapvető vizsgálat a tumordiagnosztikában, különös tekintettel a stádiumbesorolásra. Különösen a spirál-CT pontos az 1 cm-nél kisebb multiplex góccok detektálásában.

2. videó: Mindkét oldali multiplex tüdőáttétek. Tüdőablakos spirál CT-sorozat. http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_2.avi

Hasi CT-vizsgálat. Hasi CT-vizsgálatra kiegészítésképpen, elvégzett UH-vizsgálat után, bizonytalan eredmény birtokában kerülhet sor.

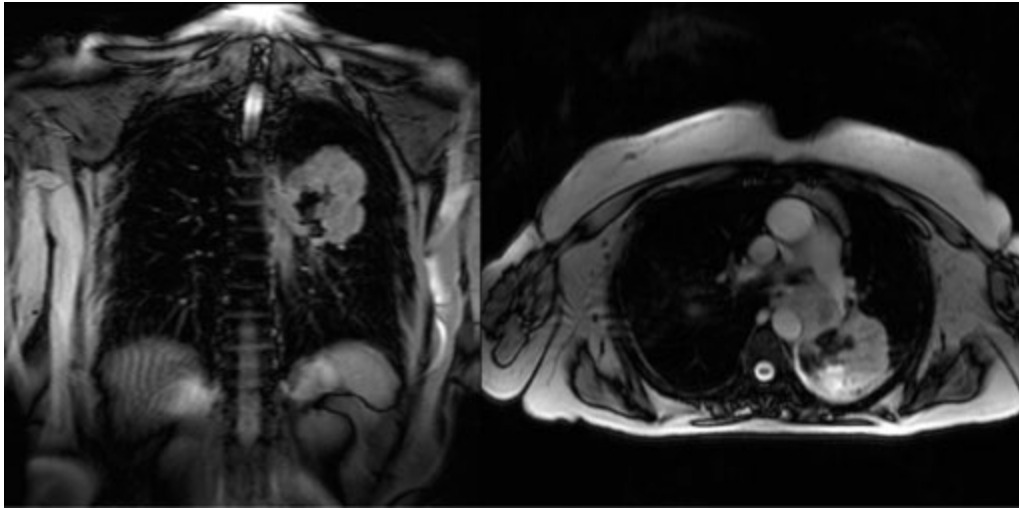
Agyi CT-vizsgálat. Idegrendszeri tünetek estén vagy kissejtes és agresszív sejt típusú daganatoknál, metasztázis gyanújakor, illetve műtét előtt a koponya CT-vizsgálat a kontrasztanyag mellkasi vizsgálatával egy ülésben elvégezhető.



7.3. ábra: Jobb középső lebenyi tüdő tumor axialis CT-felvétele

3. Mágneses magrezonancia (MRI). Mellkasi MR-vizsgálat

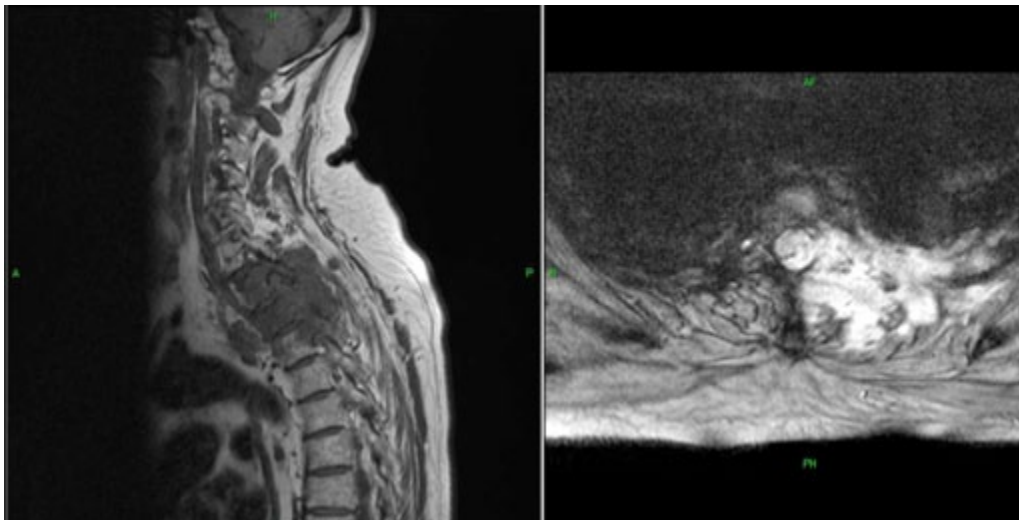
Mint kiegészítő módszerként lehet alkalmazni, mindig csak elvégzett CT után, akkor, ha nem egyértelmű a mediastinum és a mellkasfal struktúráinak tumoros infiltrációja, a nagyerek és a daganat viszonya, a bal pitvar vagy a szívizom érintettsége. A vizsgálat eredménye hozzájárulhat a daganat reszekálhatóságának eldöntéséhez.



7.4. ábra: Nagy kiterjedésű bal felső lebenyi tüdő tumor coronalis és axialis mellkas MR-képe

Idegrendszer MR-vizsgálata. Az agyi és gerincvelői áttétek megítélésében a legmagasabb találati aránnyal rendelkező vizsgálati technika az MR.

3. videó: Nem kissejtes tüdőrákos beteg koponyacsontot is destruáló nagy kiterjedésű agyi áttétjének MR-sorozata. http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_3.avi



7.5. ábra: Cervicalis gerincet roncsoló, gerincscatornába törő tüdőáttét sagitalis és axialis MR-képe

Hasi MR-vizsgálat. A máj kiegészítő vizsgálatára akkor kerül sor, ha az, UH és a CT lelet el-
lentmondásos. Mellékvese-áttétek és adenomák elkülönítése zsírtartalmuk alapján történhet.

4. **Ultrahang-diagnosztika.** Hasi ultrahangvizsgálat (minimálisan elvégzendő vizsgálat). A hasi ultrahang a tüdőrákok műtét előtti stádium meghatározásában nélkülözhetetlen, a vizsgálat szűrő jellegét kell kiemelni elsősorban. Abban az esetben, ha az UH-vizsgálattal biztos diagnózis nem adható, kiegészítő CT/MR-vizsgálatot végzünk.

Mellkas ultrahangvizsgálata. A bordák árnyékoló hatása miatt korlátozott értékű, de pleuralis folyadékgyülemek lokalizálására – pl. csapolás előtt – megfelelő technikával végezve jó tájékozódást nyújt.

5. **Angiográfia, DSA.** Intraarterialis DSA során az arteria bronchialisok szelektív katéterezésével ábrázolhatók a daganatot tápláló erek, és megkísérülhet palliatív megoldásként embolizációjuk vagy a carcinoma katéteres kemoterápiája.

6. **Izotópvizsgálatok.** Csontszcintigráfia. A csontscan panaszokat nem okozó csontáttétek korai kimutatásában érzékenyebb, mint a hagyományos felvételtechnika, hónapokkal előbb ábrázolhatja azt, de a vizsgálati eredmény nem specifikus. Thoracotomia előtt kissejtes rákoknál kötelező, adenocarcinománál ajánlott elvégezni. Panaszos betegnél (csontfájdalom, magas szérumszintű alkalikus foszfatáz, és/vagy Ca) elvégzése szintén indokolt. Tekintettel, hogy kóros izotópdúsulás önmagában nem jelent metasztázist, a csontdestrukció megerősítésére célzott rtg-felvételt vagy kiegészítő CT- vagy MR-vizsgálatot kell végeznünk, szükség esetén biopsziával kiegészítve.

7. **A FDG-PET.** Elsősorban a primer tumor, a nyirokcsomóáttétek és a távoli metasztázisok feltérképezésében jut szerephez. A CT és az MRI pontossága csak kb. 60-70% (Ak). Ennél lényegesen magasabb (90%) a PET-vizsgálat pontossága, de még ilyenkor is számolni kell mintegy 10% álpozitivitással és álnegativitással. A PET alkalmas a terápia követésére és a recidívák kimutatására is.

8. **Képfúziók.** A CT vagy MR és PET képanyagának komputeres fúziója anatómia pontosságú fiziológiai elemzéseket tesz lehetővé.



7.6. ábra: Jobb középső leyeeni tüdőtumors beteg PET-CT fúziós képe (bal oldali ábra) valamint coronalis-sagittal CT síkban készült, illetve 3D rekonstrukciója. Látható, hogy a PET információ segít elkülöníteni a tumort az atelectáziától

Légzésfunkciós vizsgálat (minimálisan elvégzendő vizsgálat)

A beteg funkcionális terhelhetősége határt szab akár a thoracotomiának, akár a sugárkezelésnek is. Összességében az megfogalmazható, hogy a vitálkapacitás a thoracotomiától a pulmonectomiáig az előírt érték legalább 35, illetőleg 50%-át érje el (1,2 liter felett). A dinamikus paraméterek (FEV1) esetén pedig a referencia érték 50%-át (legalább 0,6 liter) haladja meg.

Anyagvételi módszerek

1. Bronchosopia (minimálisan elvégzendő vizsgálat). A beavatkozás célja a megbetegedés természetének tisztázása, a reszekciós szint endoscopos megállapítása és az egyéb megbetegedések kizárása. Az endoscopos vizsgálatnál látható tumorokban a pathomorphológiai verifikáció eredményessége meghaladja a 90%-ot. Ezekben az esetekben kombinált mintavételi eljárások (hörgőkefe, excisio, bronchoalveolaris lavage) alkalmazása a verifikáció eredményes-

ségét tovább javítja. Perifériás árnyékokban a találati arány – az elváltozás nagyságától, helyétől és a biopsziás módszerektől és azok kombinációjától függően – 20-70%-os eredményt ad. Kiegészítő vizsgálati módszerek: virtualis bronchosopia, autofluorescens bronchosopia és bronchosopos ultrahang módszerek.

2. Perthoracalis tüdőbiopsia. Bronchosoppal el nem érhető perifériás tüdőelváltozásoknál a perthoracalis vékonytű biopsziát alkalmazzuk. Megfelelő többirányú célzási technikával (képerősítő, ultrahang, CT) elvégzett anyagvétel eredményessége – különösen, ha azt gyors citológiai festéssel kombináljuk – meghaladja a 90%-ot.

3. CT-vezérelt biopsziák. CT-vezérelt mellkasbiopsziára akkor kerül sor, ha az elváltozás CT-n jobban látható, ha a tűvezetés biztonságosabb, így a szövődemény jobban elkerülhető, ha a képlet kisebb, mint 2 cm, ha az előző perthoracalis vagy transbronchialis biopszia sikertelen volt.

Mellékvese-biopszia: UH- és CT-vizsgálatok nem tudják mindig kellő biztonsággal a mellékvese-megnagyobbodás okát meghatározni, ekkor, ha az anatómiai szituáció megengedi, UH- vagy CT-vezérelt biopsziát végzünk. Az MR és az izotópvizsgálat együttesen nagymértékben valószínűsítheti a diagnózist, de a biopsziát nem pótolja.

4. Köpetcitológia. A tüdőrák diagnózisának egyszerű módszere. A köpetcitológia elsősorban akkor ajánlott, ha a beteg rossz általános állapota miatt főként csak tüneti kezelés jöhet számításba. Fontos az anyagvétel technikája: reggeli szájböklítés után az első mélyről felköhögött köpet mielőbbi fixálása és megfestése, mikroszkópos vizsgálata adja a legmagasabb találati arányt.

5. Sebészi anyagvételi eljárások. Mediastinoscopia indikációja:

- műtét előtt, ha az ellenoldalon megnagyobbodott nyirokcsomó van
- kissejtes rákban műtét előtt
- neoadjuvans kemo- és radiotherápia indikációjakor
- onkológiai operabilitás eldöntésére (CT és MR által leírt megnagyobbodott nyirokcsomók csak pozitív szövettani eredménnyel együtt bizonyító erejűek).

Video-Asszisztált Thoracosopia (VATS). A VATS segíthet mind a diagnózis, mind a stádium megállapításában, ha ez egyéb módszerekkel nem volt sikeres. Figyelembe kell venni, hogy a vizsgált oldal mesterséges tüdőcollapsusa mellett végezhető csak el, ezért megfelelő légzési tartályok és nem kitapadt zsigeri mellhártya esetén javasolható.

Thoracotomia. A tüdőrák patomorphológiai diagnózisa throacotomia nélkül az esetek 85-95%-ában állítható fel. Az esetek kis részében csak a thoracotomia során elvégzett gyors citológiai és fagyasztásos szövettani verifikáció tisztázhatja a diagnózist.

Szöveti típusok

A tüdőrákokat növekedésük és terjedésük alapján két fő csoportba oszthatjuk:

1. Egyikük az úgynevezett kissejtes tüdőrák, mely igen agresszív, gyors növekedésű és terjedésű betegség. Nevét onnan kapta, hogy mikroszkóppal vizsgálva kerekded vagy elnyúlt, úgynevezett zabszemsejtes; ez a rákfajta mintegy 20%-ban észlelhető.
2. Másik csoportja a nem kissejtes, ez adja a többi, mintegy 80%-ot. Három típusa ismeretes: laphámrák, adenocarcinóma és nagysejtes tüdőrák. A típusok eltérő tulajdonsággal rendelkeznek agresszivitás (növekedés, terjedés) és a prognózis tekintetében.

A tüdőrákok TNM-beosztása

T – primer tumor

Tx: A primer tumor nem ítéhető meg, vagy jóllehet a köpetben vagy hörgőöblítő folyadékban kimutatott malignus sejtek bizonyítják a létezését, képalkotó vizsgálatokkal, vagy bronchoscopiával nem tehető láthatóvá.

T0: Primer tumor nem mutatható ki.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: A daganat legnagyobb kiterjedése 3 cm vagy kisebb, tüdőszövet vagy visceralis pleura övezi, lebenyhörgőtől proximálisan nem mutathatóak ki a terjedés bronchoscopos jelei.

T1a: 2 cm vagy kisebb legnagyobb kiterjedésű daganat.

T1b: 2 cm-t meghaladó, legfeljebb 3 cm legnagyobb kiterjedésű daganat.

T2: 3 cm-t meghaladó, legfeljebb 7 cm legnagyobb kiterjedésű daganat, a következő jellemzők bármelyike nélkül:

- Főhögőre terjed a carinától distálisan 2cm vagy nagyobb távolságra.
- A zsigeri pleurára terjed.
- A tüdő egészét nem érintő, csak a hilusi régióra terjedő atelectasiával vagy obstruktív pneumonitissel jár.

T2a: 3cm-t meghaladó, legfeljebb 5 cm legnagyobb kiterjedésű daganat.

T2b: 5cm-t meghaladó, legfeljebb 7 cm legnagyobb kiterjedésű daganat.

T3: 7 cm-t meghaladó legnagyobb kiterjedésű, vagy a következő struktúrák bármelyikére közvetlenül terjedő daganat: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait is), rekeszizom, n. phrenicus, parietalis pericardium; vagy a daganat a főhögőben helyezkedik el a cardiától distálisan 2 cm-nél kisebb távolságban, azonban magát a carinát megkíméli; vagy a daganat a tüdő teljes atelectasiájával, vagy obstruktív pneumonitissel jár, vagy különálló daganatos csomó(k) található(k) ugyanabban a lebenyben, amelyekben a primer daganat van.

T4: Bármekkora daganat, a közvetkezők bármelyikére terjedéssel: mediastinum, szív, nagyerek, légcső, n. laryngeus recurrens, nyelőcső,csigolyatest, carina tracheae; vagy különálló daganatos csomó(k) található(k) egy másik azonos oldali lebenyben, mint amelyikben a primer daganat van.

N – regionális nyirokcsomók

Nx: Regionális nyirokcsomó nem ítéhető meg.

N0: Nincsen regionális nyirokcsomó áttét.

N1: Áttét azonos oldali peribronchiális és/vagy hilusi nyirokcsomó(k)ban (ideértve a primer tumor közvetlen terjedését is).

N2: Áttét az azonos oldali mediastinális és/vagy subcarinalis nyirokcsomó(k)ban.

N3: Áttét az ellenoldali mediastinalis, hilaris vagy azonos/ellenoldali scalenus vagy supraclavicularis nyirokcsomókban.

M – távoli áttét

M0: Nincs távoli áttét.

M1: Távoli áttét.

M1a: Különálló daganatos csomó(k) ellenoldali tüdőlebenyben; pleuralis áttétek, vagy malignus pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülem.

M1b: Távoli áttét.

T/M	alcsoport	N0	N1	N2	N3
T1	T1a < 2 cm	IA	IIA	IIIA	IIIB
	T1b 2–3 cm	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	T2a 3–5 cm	IB	IIA	IIIA	IIIB
	T2b 5–7 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T2a > 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T2b invazív terjedés	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T2b szatellit góc	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4 invazív terjedés	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 ipsilaterális góc	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1	M1a ellenoldali góc	IV	IV	IV	IV
	M1a pleuralis szórás	IV	IV	IV	IV
	M1b távoli áttét	IV	IV	IV	IV

7.7. ábra: Tüdőrákok stádiumbeosztása

Kezelés

Egyetlen kivételtől eltekintve (véna cava superior syndroma) a citosztatikus és/vagy sugárkezelés is csak igazolt daganat esetén alkalmazható, de a hosszabb időn keresztül adott maior analgetikumok is a megbetegedés természetének tisztázását igénylik.

Az elvégzett vizsgálatok alapján megtörténik a TNM-beosztás és a stádiummeghatározás (I-IV). A választandó kezelési formát a beteg általános állapota, kísérő betegségei és a tumor szövettani típusa mellett elsősorban betegségének onkológiai stádiuma: a daganat nagysága (T), a nyirokcsomóáttétek megléte és elhelyezkedése (N0: nem érintett, N1: hílusi, N2: azonos oldali mediastinalis, N3: ellenoldali mediastinalis), illetve a távoli áttét kimutathatósága (M0: nincs, M1a: ellenoldali tüdő vagy mellhártya, M1b: távoli – agy, máj, csont, mellékvese, stb. metasztázis) határozza meg (43).

Ez a kezelések során változhat, melyet ismételten fel kell állítani a kontroll vizsgálatok alapján. Tisztázandó, hogy a beteg teherbíró képessége a tervezett kezelést lehetővé teszi-e.

A nem kissejtes tüdőrák kezelése

1. Sebészi kezelés

A sebészi beavatkozás a tüdőrák terápiajában csak olyankor alkalmazható, ha az előzetes vizsgálatok valószínűsítik, hogy a daganat egészében eltávolítható vagyis a műtét kuratív célú. Ez a daganat nagyságától, elhelyezkedésétől, kiterjedtségétől és a beteg általános állapotától függ. Ha a daganat szövettanilag nem igazolható, de a leletek operálható tüdődaganatra utalnak, a műtét feltétlenül elvégzendő, a szövettani diagnózis a műtét alatt tisztázandó (diagnosticus thoracotomia). Az ún. kuratív műtét során a daganat és a nyirokcsomóáttétek, vagyis elméletileg minden tumorszövet eltávolításra kerül (34, 35).

Ennek alapján a sebészeti beavatkozás három típusa jöhet szóba az I-III stádiumú kiterjedésű tüdő tumoroknál:

- ha a daganat kis kiterjedésű, akkor eltávolítása a tüdőszövet kis területének eltávolításával megoldható (ún. szegmentrezekció);
- a daganat elhelyezkedése miatt más esetekben az egész tüdőlebeny eltávolítására szükség van (ún. lobectómia);
- jobb oldali tüdődaganatnál, ha az a felső és középső lebenyt is érinti: bilobectomy;
- a daganat elhelyezkedése vagy kiterjedése miatt az egyik tüdő egészben történő eltávolítására is sor kerülhet (ún. pulmonectomy);
- a daganat miatt végzett tüdőműtétek integráns része IA stádium felett a regionális nyirokcsomók eltávolítása is;
- a gyógyító (kuratív) célú radikális tüdőműtétek mellett ritkán palliatív, vagyis a tünetek,

komplikációk miatti műtétre kerül sor életveszélyes vérzés, tüdőcsúcsi tumor okozta fájdalom, más módon kezelhetetlen tumoros gyulladások miatt (IV stádium).

Nem végezhető kuratív műtét, ha a daganat a mellkason belül létfontosságú szervekkel összenőtt, a mediastinumban (két tüdő között) a daganattal ellentétes oldalon, vagy a nyakon nyirokcsomóáttétek vannak, ha daganatos mellúri vagy szívburki folyadék van, vagy ha más szervben is kimutatható metasztázis (18, 36).

Relatív inoperabilitás :

- recurrens paresis (bal oldali N2, jobb oldali Pancoast)
- phrenicus infiltráció (kp. lebeny, lingua tumor)
- soliter agyi metastasis sebészi vagy sugársebészeti kezelés után
- soliter ellenoldali tüdőáttét (azonos lebenyben T4)
- véna cava superior infiltrációja
- szelektált esetekben szoliter mellékvese ill. májáttét

Recidív tüdőrákok vonatkozásában kijelenthetjük, hogy a nyirokrendszerben recidiváló folyamat az onkológiai alapelvek szerint nem sebészileg kezelendő!

Szinkron tüdőtumorkok előfordulása 1% körül van. Sokszor nehéz elkülöníteni a szinkron kettős megjelenést a szoliter metasztázistól. Az onkológiai kiterjesztésnek ebben az esetben sincs értelme. Emiatt helyesebb döntés akár kétoldali lokalizáció esetén is az együlésben végzett rezekció. Az 5 éves túlélés 20-25% között várható.

A légcső és nagyhörgők daganatos szűkülete bronhoszkópos lézerkezeléssel, tágitással, a szűkületet áthidaló cső (endoprotézis, stent) behelyezésével, külső sugárforrással vagy hörgőn át történő (HDR AL) besugárzással kezelhető. A tartós vérköpés néha bronhoszkópos lézerkezeléssel megszüntethető. A légcső és nyelőcső közti sipolyok, a nyelési nehézséghez hasonlóan a nyelőcsőbe helyezett áthidaló csővel (stent) kezelhetők.

2. Sugárkezelés

A tüdőráksejtek sugárérzékenysége különböző. A kissejtes rák sugárérzékeny, a nem kissejtes ráksejtek elpusztítása nagyobb sugáradagot igényel. A daganatpusztító hatás csak a besugárzott területen érvényesül, tehát csak körülírt daganatoknál végezhető. A daganat melletti szerveket (tüdő, szív, nyelőcső, gerinc, bőr) a sugárzás károsíthatja, és ez határt szab a leadható sugármenyiségnek. Nagy tömegű daganatoknál a gyógyító hatás kisebb. A besugárzás helyi terápiás eljárás, melynek indikációjához, tervezéséhez és adekvát kivitelezéséhez elengedhetetlen az anatómiai/patológiai, élettani/kórélettani, valamint a sebészi információk ismerete (The Japan Lung Cancer Society). Ezek közül is kiemelt jelentősége van a stádiumot, a mellkasi nyirokkeringést, az eltávolított nyirokcsomók tokját, a rezekciós vonalat és a pleurális mosófolyadékot jellemző adatoknak. Emellett a beteg általános állapota, kísérőbetegségei (következmenyként a tüdőfunkciója) is fontos tényezők a sugárkezelés indikációja szempontjából (6).

A tüdőrák külső besugárzásának alapvető szempontjai

Sugárminőség megválasztása

- A tüdődaganatok általában a testfelszín alatt több cm mélységben lévő sugárterápiás céltérfogatok.
- A kezelendő hilaris és mediastinalis nyirokcsomók sugárterhelésre érzékeny ép szöveti struktúrák (nyelőcső, légcső, nagyerek, gerincvelő) közelében helyezkednek el: ezért a nagyenergiájú, mélyen kialakuló dózismaximummal rendelkező, csekély oldalra szóródású (= „félárnyékú”) sugárminőség, azaz a fotonsugárzás az elsősorban választandó sugárminőség. Felszínesebb elváltozások (pl. tüdőcsúcsi Pancoast-tumor) palliatív kezelésére azonban a Co 60 is jól használható. A fotonnál is kedvezőbb mélydózisú és nagyobb relatív biológiai hatássűrűségű nehézrészecske sugárminőségeket (neutron, proton, carbon-ion stb.) technikai és pénzügyi okokból még csak néhány helyen alkalmaznak a világban (33).

Célvolumen-meghatározás

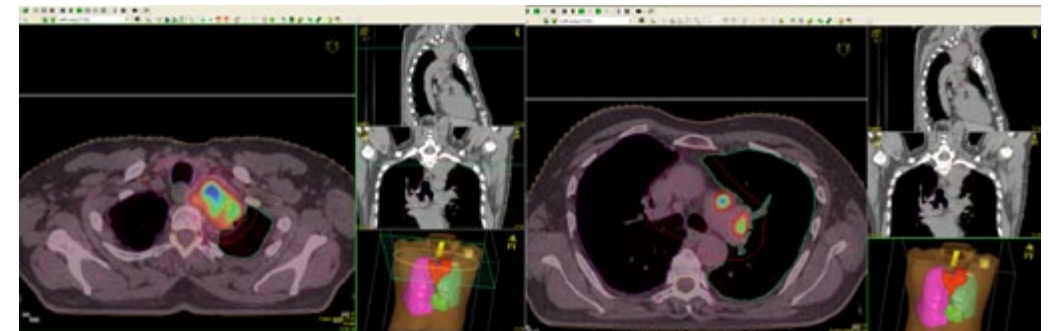
A diagnosztikus képalkotókon látható daganat (GTV: gross tumor volume) nem azonos a sugárterápiás céltérfogattal, mert:

- mikroszkopikus daganatbeszűrtség lehet a környezetében (CTV: clinical target volume);
- élettani elmozdulásai jelentősek (légzés, nyelés, köhögés, has puffadás) amit az ún. tervezési céltérfogat (PTV: planning target volume) kijelölésénél figyelembe kell venni.

A PTV optimális meghatározása azt jelenti, hogy a besugarazni kívánt tumor minden frakció idején biztonsággal a sugárkapuban foglal helyet. A térfogatot ugyanakkor az ép szöveti védelem követelménye miatt a lehető legszűkebbre kell venni (44, 45, 46). Az alább ismertetendő „külső besugárzási technika kivitelezése” jelenleg a legszélesebb körben alkalmazott eljárás. Várható azonban, hogy a PTV optimalizálására szolgáló egyéb eljárások: a 4D CT (a negyedik dimenzió az idő: az összes lélegzési fázisban rögzített tumorvolumen egyesíti) és a légzéskapuzás (a sugárforrással egybeépített képalkotó csak a megfelelő pozícióban lévő tumorra enged rá a terápiás nyálábot) is hamarosan teret nyernek hazánkban is.

Frakcionálás, összdózis

A normál frakcionálás (heti 5x2 Gy) ismereteink szerint megfelelő tumorpusztító hatás mellett jó esélyt ad az ép szöveti regenerációnak. Azonban a gyors kettőződési idejű daganatoknál hatásosabb a napi többszöri kisdózisú besugárzás (hyperfrakcionálás, pl.: napi 2x1,5; 3x1,2 Gy heti 5x), ami legalább 6 óras szünetekkel még elfogadható ép szöveti regenerációt eredményez. Sürgősségi esetekben (véna cava superior syndroma, gerincvelő tumoros compressio, erős fájdalom) a magasabb frakciódózisok, 3-8 Gy kiszolgáltatására lehet szükség, ezt a tünetek javulásával ritkítani lehet másnaponta-harmadnaponta vagy éppen hétnaponta való kezeléssel: hypofrakcionálva (23, 47).



7.8. ábra: Bal felső lebeányi, környezetére terjedő tüdő tumor PET-CT fúziós besugárzás-tervezéshez készített képe. A bal oldali ábrán látható a primer tumor (GTV – illetve ebben az esetben BT – zöld vonal), a CTV (rózsaszín vonal), valamint a tervezési céltérfogat (PTV – piros vonal). A bal oldali ábrán láthatóak az áttétes nyirokcsomók (CTV-N – nodalis kilnikai célterület). Láthatóak a tervezéshez meghatározott rizikószervek is (mindkét oldali tüdő, nyelőcső, trachea, azonos oldali plexus brachialis, gerincvelő, valamint a szív)

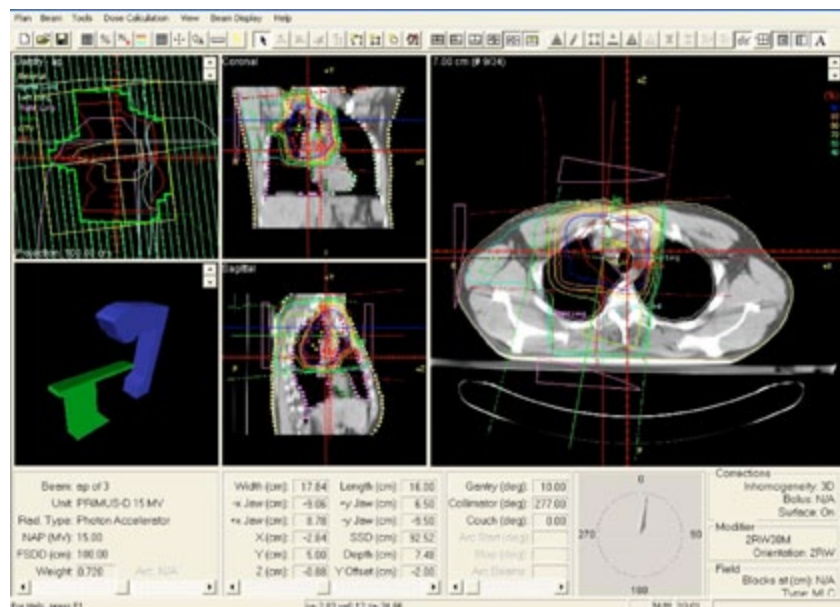
Az összdózis a szövettani típus, a céltérfogat nagysága és elhelyezkedése, a sugárkezelés indikációja, az esetleg együtt adott kemoterápia és a beteg állapota függvényében kerül meghatározásra. Kuratív indikációnál jellemzően 60-66 Gy, palliációnál 30-50 Gy nagyságrendű. Sürgősségi esetekben az egyszeri nagy dózisú (5-8 Gy) irradiáció is megfelelő – átmeneti – eredményt ad (48, 50).

A külső besugárzás technikai kivitelezése

Az **előszimulálásra** a tervezési CT készítése előtt kerül sor annak érdekében, hogy a tervezésnél felhasználható külső jelzéseket, megjelöljék és dokumentálják (a beteg bőrére és röntgenfilmen). A beteg a hátán fekszik, karjait a feje felett összefogja. Ha megoldható, hogy a karok ne legyenek útban a besugárzás során, akkor ennél biztonságosabb fektetés és karpozíció is alkalmazható. Ezt követően a **tervezési CT-vizsgálat** a szimulálással azonos testhelyzetben és azonos lélegzési fázisban (belégzésben) történik. (Az előszimulálás megoldható a CT-vizsgálattal egyidejűleg – CT szimulátor.)

A **besugárzástervezés** után a hazai gyakorlat szerint mindig sor kerül egy újabb (**második szimulálásra**, melynek során a leendő mezőket röntgenátvilágítással ellenőrizzük).

A szimulátor-berendezéssel végzett valódi szimulálásról tudnunk kell, hogy ezzel az eljárással a 3D besugárzási problémát, illetve a 3D besugárzástervezés eredményét végső soron csak 2D-ben tudjuk ellenőrizni. A modern képi vezérléssel (min EPID) az úgynevezett második szimulálás (vagy reszimulálás) közvetlenül a kezelés előtt a gyorsító asztalon végrehajtható.



7.9. ábra: Tüdőtumoros beteg 3D besugárzási terve

Besugárzástervezés és virtuális szimulálás. A **céltérfogatok** a primer tumort (vagy annak helyét) és/vagy a kimutatott/feltételezett nyirokcsomóáttétek régióit foglalják magukban.

Kritikus szerveknek nevezzük a sugárzás szempontjából különösen érzékeny szerveket. A sugárterápia szempontjából a gyorsan és a lassan megújuló szövetekben jelentkező sugárkárosodások egyaránt problémát jelentenek (40).

A **gyors megújulású szövetek** néhány óra vagy nap alatt újulnak meg. Ilyen szövetek találhatóak a bőrben, a mucosában és a vérképző rendszerben. A gyors megújulású szövetekben kialakuló sugárkárosodások a rövid élettartamú kritikus sejtek (pl. vérképző őssejtek, basalsejtek) sérülése következtében lépnek fel. E korai sugárkárosodások latenciáideje rövid: napokban, hetekben mérhető. Nem túl nagymértékű (az őssejt-populációt el nem pusztító) sugársérülést követően a hatások (a sugárterápia szemszögéből mellékhatások) átmenetiek. A regenerálódás már a sugárkezelés alatt megindul, és a gyógyulás után patológiai eltérés nem mutatható ki.

A **lassú megújulású szövetek** hosszú idő alatt (ez akár éveket is jelenthet) újulnak meg, ilyenek a tüdő, a központi idegrendszer, az idegek, a szív egyes szövetei stb. A lassú megújulású szövetekben kialakuló késői sugárkárosodások a viszonylag hosszabb élettartamú kritikus sejtek sérülése következtében lépnek fel, és 6 hónaptól akár 10 éven túli latenciáidővel manifesztálódnak.

A tüdőrákok besugárzása során a legfontosabb kritikus szervek a tüdő, gerincvelő, a szív, a nyelőcső, de emellett a plexus brachialis esetleges károsodásával is számolni kell. A tervezés során

a metszet képkalkotó eljárások segítségével (a tervezés CT-sorozatokon) berajzoljuk a kritikus szerveket (lásd gyakorlati rész).

Besugárzókészülék. A tüdőrákok kezelése során nagy energiájú lineáris gyorsító használata kívánatos. Az ebből nyerhető nagyenergiájú foton sugárzás a mélyen fekvő tüdőtumorkok besugárzásához jó dóziseloszlást biztosít.

A sugárterápia javasolt összdózisa indikáció függvényében: A preoperatív –neoadjuváns irradiáció a rezekció megkönnyítésére szolgál, de az ép szöveti regenerációt maximálisan figyelembe kell, hogy vegye, 50,4-60/ 1,8-2,0 Gy dózissal, rendszerint kemoterápia párhuzamos „konkurens” adása mellett (31).

A **posztoperatív adjuváns** besugárzás standard dózisa 50 Gy, melyet 5–15 Gy boost-dózissal lehet kiegészíteni. A posztoperatív sugárkezelés célja a műtét után jelen levő mikroszkopikus méretű nyirokcsomó érintettség és/vagy a műtéti területen visszamaradt daganatsejtek elpusztítása (37, 41, 42).

Inoperábilis esetekben az irradiáció dózisa 60–70 Gy (jellemzően 64–66 Gy).

- Sebészileg rezekábilis I-IIIa. stádiumú daganatok, melyeket a beteg valamilyen tüdőfunkció-s, cardiovascularis vagy egyéb orvosi problémái miatt nem lehet megműteni.
- Sebészileg nem operálható, IIIb. stádiumú daganatok.
- Egyre inkább elterjed a napi gyakorlatban a korai (T1-2, N0,M0) tüdőrákok STX (extracranialis steroidaxiás sugársebészeti eljárás) kezelése is. A lokális kontroll kiváló, a súlyos mellékhatások aránya alacsony. Ez egyelőre azoknál a betegeknél jön szóba, akik nem vállalják a műtétet, vagy életkoruk/általános állapotuk/rossz légzésfunkciójuk miatt nem vállalható a műtéti kockázat. Nagy pontosságú, képi vezérelt berendezésekkel (Cyber Knife, IGRT kompatibilis gyorsítók) a lézió lokalizációjától függően 3x15-20 Gy vagy 5x12 Gy adható.
- Jó általános állapot esetén konkurrens radiokemoterápia indikált. Rossz általános állapot mellett palliatív kezelést alkalmaznak egyedüli sugárterápia vagy egyedüli kemoterápia formájában.

IV. stádiumú betegek sugárkezelése. Az áttétes nem-kissejtes tüdőrákos betegek onkoterápiájának alapja a szisztémás kemoterápia. Sugárterápia elsősorban az áttétek kezelésénél jön szóba: sugárkezeléssel csillapíthatók a csontáttétek okozta fájdalmak, ill. a tüdőcsúcsi tumoroknál jelentkező vállfájdalom. Rutin dozírozás: 10x3 Gy. A vena cava superior szindróma miatti arcon, nyakon és felső végtagon lévő duzzanat is javul hypofrakcionált sugárkezelésre. Többszörös agyi áttétek esetén szóba jön az agy sugárkezelése 10x3 Gy teljes agykoponya frakcionált besugárzás formájában (WBRT: whole brain radiotherapy). A IV. stádiumú betegek primer tüdődaganatát besugárzni csak akkor van értelme, ha kemoterápiára jól reagált, általános állapota megfelelő, áttéteit valamilyen módon (műtét, sugár stb.) uralták.

Ekkor 45-50/1,8-2,0 Gy palliatív tüdőbesugárzás életminőség javító eredményt adhat (22, 24).

A sugárkezelés kivitelezése. Kiemelt jelentősége van a betegpozicionálás pontosságának, a sugárkezelés alatti folyamatos betegmegfigyelésnek. Maga a besugárzás lehetőség szerint belégzésben történik, melynek szóbeli vezénylését az asszisztencia legegyszerűbben a besugárzó helyiségen kívülről oldja meg. A kezelés során elengedhetetlen a röntgenfilm segítségével vagy digitális úton regisztrált mezőellenőrző-felvétel készítése, melynek egyeznie kell a virtuális és a valódi szimulálás felvételeivel.

A sugárkezelés mellékhatásai. *Korai mellékhatások.* A leggyakoribb korai mellékhatás a radiogén oesophagitis. Hangsúlyozni szükséges, hogy az acut nyelőcsőgyulladás bekövetkezése nem kezelési hiba, hanem a nagyobb sugárdózisok miatt szinte törvényszerűen bekövetkező jelenség (16, 19, 20). Az akut nyelőcsőgyulladás kialakulását a kemoterápiás szerek (elsősorban a platina-származékok) fokozzák. Megelőzésére javasolható az alkoholfogyasztás és a dohányzás kerülése, valamint a túlságosan forró vagy hideg, illetve a fűszeres, szénsavas, savas-lúgos táplálékok elhagyása a sugárkezelés idejére. Az akut oesophagitis kezelése komoly szupportív ellátási hátteret feltételez, így nyálkahártya-érintetlenítőket, megfelelő fájdalomcsillapítást, PEG (percutan endoscopos gastrostoma) behelyezését és végső soron parenteralis táplálást.

Késői mellékhatások. Radiogén tüdőszérülések. A tüdőben a II. típusú pneumocyták károsodása miatt a besugárzás után néhány órával az alveolusokban gyulladás keletkezik, mely az endothel-sejtek károsodásával és a fibroblastok sérülésével együtt 1–3 hónapon belül **pneumonitis** kialakulásához vezet. A folyamat kb. 2 év alatt **fibrosis** formájában stabilizálódik.

A radiogén tüdőszérülések kivizsgálása funkcionális (légzésfunkció), képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok segítségével lehetséges. A kórkép kezelésére a szteroidok intermittáló vagy folyamatos adása jön szóba, melyet gyulladás esetén antibiotikumokkal lehet kiegészíteni. Súlyosabb esetekben szükség lehet O₂-vel történő vagy asszisztált lélegeztetésre és különböző erősségű fájdalomcsillapítókra.

Radiogén gerincvelő-sérülések. A gerincvelő fehérállomány-károsodása jellemzően a sugárkezelés utáni 6. hónaptól a 2. év végéig terjedő időszakban manifesztálódik.

A klinikai kép teljes vagy részleges harántlézió: a sérülés szintje alatti sensoros és motoros funkciók teljesen vagy részlegesen kiesnek. Szteroid, nagy dózisú B-vitamin, elektrofiziológiai módszerek a tüneteket időlegesen enyhíthetik.

Radiogén szívserülések. A szívről hosszú időn át azt hitték, hogy a besugárzásra viszonylag érzéketlen. Ezzel szemben ma már jól ismert, hogy az egyes képleteiben levő endothel-sejtek és a fibroblastok károsodása késői sugárhatások kialakulásához vezet. Az egyes kórképek kezelésére az egyéb okból (pl. coronariasclerosis, vírusos carditis, rheumás láz stb.) kialakuló kórképeknél indikált gyógyító eljárások alkalmazhatók.

Radiogén nyelőcsősérülések. Az akut radiogén oesophagitis mellett a késői nyelőcsősérülések (strictura, fekélyképződés) is komoly problémát jelenthetnek. Kezelésükre diétamódosítás, tüneti fájdalomcsillapítás, PPI gátlók (proton pumpa gátlók), vaskészítmények (esetleg transzfúzió), tágít-

tás, nasogastricus tubus átmeneti vagy végleges behelyezése, parenteralis táplálás, PEG készítése és a legsúlyosabb esetekben sebészi beavatkozás alkalmas.

Betegtájékoztatás

A beteg jogosult minden rá vonatkozó tény és adat megismerésére, vonatkozzon ez:

- egészségi állapotára,
- a javasolt vizsgálatokra, beavatkozásokra,
- azok elvégzésének vagy elmaradásának lehetséges előnyei és hátrányai,
- a vizsgálatok, beavatkozások tervezett időpontjaira,
- döntési jogára,
- a lehetséges egyéb eljárásokra, módszerekre,
- az ellátás teljes folyamatára,
- a további ellátásokra,
- a javasolt életmódra.

A tájékoztatási kötelezettség személyre szabott, tehát az információknak érthetőnek kell lennie. A rossz vagy hiányos tájékoztatás nemcsak a beteg elégedetlenségének forrása lehet, de komoly jogi következménnyel is járhat.

A betegnek is van tájékoztatási kötelezettsége orvosával szemben. El kell mondani korábbi betegségeit, gyógykezelését. A beteg az őt érintő döntéseket beleegyezésével hagyja jóvá.

Kemoterápia. A daganatsejteket pusztító gyógyszeres kezelést kemoterápiának vagy citosztatikus kezelésnek nevezik. A kemoterápia vagy citosztatikus terápia az osztódó sejteket elpusztító gyógyszerek kúraszerű adását jelenti. A jelenlegi álláspont szerint a nem kissejtes tüdőrákban megfelelő indikációval, a komplex kezelés részeként alkalmazott, meghatározott ideig és megfelelő dózisban adott platina bázisú, kombinált szisztémás kemoterápia alkalmazása szelektált betegcsoportban indokolt. A beteg többnyire 3-4 hetente kap gyógyszeres infúziókat 4-6 alkalommal. (Léteznek szájon át szedhető citosztatikumok is.) Ha a gyógyszer hat, a javulás többnyire néhány hét után már mutatkozik.

Preoperatív kemoterápia. Műtét előtti ún. neoadjuváns kemoterápia adása indokolt lehet, pl. a III/A (N2) stádiumban, mellyel a rezekábilis lehetőség növelhető. (32, 38).

Adjuváns kemo/radioterápia. Az onkológiai stádiumtól függően határozandó meg a terápiás stratégia, kemoterápia és sugárkezelés kombinált alkalmazása szóba jön. Az adjuvancia célja a helyi kiújulás és a távoli metasztatizálódás esélyének lehető csökkentése. A szövettani típus, a patológiai kiterjedés, a műtét fajtája alapján eldöntendő, hogy a műtėti terület és/vagy a nyirokregiók postoperatív besugárzása, agresszív típusú histologia esetén a kemoterápia, esetleg mindkettő együttes alkalmazása szükséges a recidívák lehető elkerüléséhez (7, 8).

Kombinált kemo-radioterápia. A lokálisan kiterjedt nem reszekábilis (III. B stádiumú) betegek esetén a szekvenciálisan adott radio-kemoterápiánál jobb túlélési eredmények mutatkoznak az együtt adott (konkurrens) sugár+kemoterápiás alkalmazási módokban.

IV-es stádiumú betegek kemoterápiája. A túlélés szempontjából csak szerény különbség észlelhető a kemoterápiát kapott és nem kapott betegeknél, javul viszont a betegségmentes túlélési idő. Ennek oka feltehetően abban keresendő, hogy az új szerek hatékonyabban pusztítják a szenzitív daganatsejteket, viszont a rezisztens populációk negatívan befolyásolják a beteg túlélését.

A kemoterápia hatékonyságának megítélése legalább két ciklus után lehetséges, majd a második kemoterápia után 3-4 héttel ismételt restaging vizsgálatok szükségesek a terápiás hatás követése céljából. A terápiás válasz függvényében dönthetünk a további kezeléstről. Újabb adatok szerint első választásként négy ciklus kemoterápiánál többet nem érdemes adni (ASCO 2001).

Második választásként adott kemoterápia. Második választásként is adható kemoterápia a nem kissejtes tüdőrák esetén a jó általános állapotú betegeknél (akiknek nincs tünetes agyi metastasisa), bár a terápiás válasz az eddigi mértékadó vizsgálatok alapján alacsony, viszont nő a túlélési idő (2-3 hónappal) (9).

A kemoterápiás kezelés **ellenjavallatát** jelenti a csontvelő-károsodás, jelentős vese- vagy májelégtelenség. A mellékhatások egy része a szervezet osztódó sejtjeinek károsításával kapcsolatos. A daganatos betegek **szupportív** kezelésének egyik legfontosabb része a kemoterápia és irradiáció során jelentkező nemkívánatos mellékhatások megelőzése és kezelése.

- Az *azonnali* mellékhatás a citotoxikus infúzió beadását követően 24 órán belül (pl.: anafilaxia, hányinger, hányás, bőrképződés, flebitisz, hiperurikémia),
- a *korai* napok-hetek múlva (pl.: leukopénia, trombocitopénia, sztomatitisz, alopecia, diarhea),
- a *késleltetett* hetekkel-hónapokkal később (pl.: kardiomiopátia, perifériás neuropátia, tüdőfibrózis) alakul ki.
- A *késői* mellékhatás alatt azokat az elváltozásokat értjük, melyek hónapokkal, évekkel később jelentkeznek (pl.: másodlagos daganat kialakulása).
 - Hajhullás, illetve kopaszság. A kezelés befejezése után a haj visszánő, szemben a koponyabesugárzás utáni végleges kopaszsággal. A kemoterápia során várható hajhullás miatt a betegnek parókát lehet felírni.
 - A csontvelő osztódó sejtjeit is károsítják, ez fehérvérsejtszám-csökkenést okozhat, ami fertőzésekre hajlamosít. A fehérvérsejtszám csontvelőserkentő gyógyszerekkel rendezhető.
 - Mucosasejtek károsítása hányingert, hányást, hasmenést okozhat. A hányinger ellen ma már hatékony megelőző gyógyszerek vannak.
 - Vesekárosító hatás jelentkezhet. A vesekárosító gyógyszereket nagy mennyiségű infúzióval kell beadni és a kezelés során a vesefunkciókat ellenőrizni szükséges.

Molekuláris célpontok a tüdőrák kezelésében

A daganatellenes kezelés talán legkedveltebb molekuláris célpontjaivá váltak a sejtfelszíni növekedési faktorok és receptoraik (15, 21), melyeknek igen fontos szerepet tulajdonítanak a daganatok keletkezésében, génjeik hibája (mutáció, amplifikáció vagy a receptor csökkent lebontása) a normális szabályozástól függetlenül állandó növekedéstimulálást eredményezhet, azaz biztosíthatja a daganatok autonóm növekedését. Az EGFR gátlására tervezett kis molekulák között szerepelnek a quinazolinok, amelyeknek egyik tagját (gefitinib, Iressa) **nem-kissejtes tüdőrák** ellen engedélyezték (2002). A klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a gefitinibbel szemben bizonyos betegcsoportok jobban reagáltak (nem dohányzó adenocarcinoma tüdőrákos japán nők), de ez természetesen nem korlátozódik az említett betegcsoportra. Mutáns vagy amplifikált EGFR gén jelenlétét hazánkban is kimutatták, és a bevezetett gefitinib kezelés eredményesnek mutatkozott. A mutáció kimutatása a terápia tervezéséhez, a kezelendő betegek kiválasztásához rendkívül fontos. A kérdés természetesen nem ilyen egyszerű, hiszen sok olyan beteget is észleltek, akiknél a tünetek javultak, a betegség stabilizálódott, de mutációt nem tudtak kimutatni, ezért egyéb mechanizmusok jelenlétével is számolni kell. Ugyancsak az EGFR-t gátló kis molekulák közé tartozik az erlotinib (Tarceva) is. Klinikailag ezt a szert is a nem-kissejtes tüdőrákok ellen engedélyezték. Az Iressa és a Tarceva olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik már legalább egy eredménytelen kemoterápiás kezeléssel átestek. A leggyakoribb mellékhatások a kiütés és a hasmenés.

A kissejtes tüdőrák kezelése

Kifejezetten gyógyszerérzékeny daganat. Mivel a kissejtes rák felfedezéskor általában már szétszóródott a szervezetben, generalizált betegségnek tekintendő és olyan kezelést kell alkalmazni, mely a test minden pontján hat. Erre a sebészi és sugárkezelés nem alkalmas, a citosztatikus kezelés azonban igen.

1. Kemoterápia. A kissejtes tüdőrák esetében a kemoterápia alkalmazása abszolút indikációval bír. A kemoterápia 4-6 ciklusból áll, az ennél hosszabb kezelés nem javítja a túlélést (10).

2. Sugárkezelés. Bár a daganatok egynegyede limitált (korlátozott) kiterjedésű, az áttétképződés ezeknél a betegeknél is szinte kivétel nélkül bekövetkezik. A betegség ellátására kombinált kezelési eljárások javalltak. A mellkasi tumor és a mediastinalis nyiroklánc besugárzása csökkenti a tumor nagyságát, valamint a helyi kiújulás esélyét és meghosszabbítja a túlélést. Megfigyelték, hogy a diagnózis felállítása után a minél korábban elkezdett sugárterápia jelentősen meghosszabbítja a várható túlélést. Ha az első kemoterápia után 30 napon belül a sugárkezelés is befejeződik, a

túlélési esély a duplájára nő (15-ről 30%-ra). Ezt csak úgy lehet elérni, ha a kemoterápiával együtt kezdett irradiációt hyperfrakcionálva adjuk: napi 2x1,5 Gy- 45Gy összdózisig, a napi frakciók között legalább 6 órányi szünettel. Erre csak a jó általános állapotú betegek alkalmasak. Az idősebb, legyengült betegeknél napi egyszeri 1,8-2,0 Gy, az összdózis 50,4-56 Gy, minden harmadik héten kemoterápiával.

Profilaktikus koponyabesugárzás. A kissejtes tüdőrák agyi áttétképző hajlama 45-60%. Ezt 10x2,5 vagy 15x2 Gy profilaktikus teljes agykoponya-besugárzással 5% alá lehet csökkenteni (29, 30, 49). Komplet remisszióba hozott betegeknél ezért abszolút indikált, de a kemoterápiára jól reagáló, előrehaladott stádiumú esetekben is kb 3%-kal meghosszabbítja a teljes túlélést. Neurológiai mellékhatástól, a betegek fő aggodalmát képező elbutulástól ennél a dózisonál nem kell tartani, de enyhe dehydratiora (agyai nyomáscsökkentésre) szükség lehet, és a hajhullás esélye is 50% feletti. Természetesen egy koponyabesugárzás akkor „profilaktikus”, ha a megkezdése előtti agyi CT negatív!

Az előrehaladott betegség kezelése. Mellkason kívül is terjedő („extenzív”) kissejtes tüdőrák kezelésének alapja a szisztémás kemoterápia. Sugárkezelés elsősorban az agyi és csontáttétek kezelésére jön szóba – rutin dózisa 10x3 Gy. A primer mellkasi daganat és a nyirokrégiók besugárzása palliatív céllal csak uralt metasztázisok, jó kemoterápiás válaszadás és megfelelő általános állapot esetén indikált 36-45/1,8-2 Gy dozirozással.

3. Sebészi kezelés. Az eleve szisztémás megbetegedésnek tekintett kissejtes tüdőrák kezelésében a műtéti megoldást sokáig kizártnak tartották. Diagnosztikus eszköztárunk fejlődésével azonban a rezekabilis T1-3 N1 M0 kiterjedésűek már műtéti indikációt képeznek (39). Iniciális kemoterápia után műtét, majd a kemoterápia komplettálása következik. A mediastinum adjuváns sugárkezelése kérdéses: a helyi kiújulás esélyét ugyan csökkenti, de a túlélésre nincs hatással. Érdemesnek tűnik a sugárkezelést az esetleges mediastinalis recidíva idejére rezerválni.

A tüdőrákok egyéb kezelési formái

Palliatív kezelésnek nevezik a betegség valamely tünetének vagy komplikációjának elhárítására irányuló kezelést, mely azonban az alapbetegség szokásos lefolyását érdemben nem változtatja meg. A definíció szerint a palliatív kezelés célja, hogy a gyógyíthatatlan beteg életminőségét és komfortérzetét maximálisan megtartsa (5, 13).

A daganat okozta **étvágytalanság és fogyás** diétával, tápszerekkel, hormonszerekkel kezelhető. Fontos a naponta többszöri kismennyiségű étkezés. Javíthatja az étvágyat a fűszerek használata. Káros a daganat miatt elkezdett vegetáriánus diéta, mivel növényi táplálékkal nehéz megfelelő mennyiségű fehérjét és kalóriát bevinni. Székrekedésnél viszont előnyös a növényi koszt nagy rosttartalma. Általában bő folyadékbevitel célszerű.

A **tumoros lázat** gyulladásgátló szerekkel lehet csökkenteni. Ha bakteriális fertőzés a láz oka, antibiotikum adandó, ezt vizsgálatokkal kell tisztázni.

Mellkasi vagy más csont-, ill. egyéb eredetű fájdalomra különböző erősségű gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító gyógyszerek széles skálája áll rendelkezésre. Ha az enyhébb szerek hatása nem elég, kombinálni kell őket mesterséges v. természetes morfin származékokkal (opiátok). E szájon át szedhető készítményekkel, ill. gyógyszerkombinációkkal szinte minden fájdalom csillapítható. Létezik tapasz formájú, 72 órán át ható szintetikus morfinszerű készítmény, mely nyelési nehézség vagy a morfium okozta más módon nem rendezhető, székrekedés vagy hányinger esetén rendelhető. Morfin származékok szedése mellett folytatható a megszokott napi tevékenység. A betegség előrehaladása miatt a gyógyszeradagok idővel növelendők, de a fájdalomcsillapító nem veszti el hatékonyságát. Az opiátoknak nincs maximális adagja. Bár ezek a gyógyszerek jogilag kábítószernek minősülnek, a köznapi értelemben vett hozzászokás és függőség problémája daganatos betegeknél nem merül fel. A morfin származékok székrekedést okoznak, ezért velük mindig adandó hashajtó, célszerű a rostús étrend és sok folyadék fogyasztása. Gyógyszere rosszul reagáló fájdalom miatt olykor szükség lehet a fájdalomérző vagy azt továbbító idegek kikapcsolására, roncsolására az idegbe injekcióban beadott gyógyszerrel. Ezeket a beavatkozásokat fájdalomklinikákon végzik.

A **nehézlégzés** egyes eseteiben a gyógyszeres kezelés mellett otthoni oxigénkezelés indokolt.

A **mellkasi folyadékgyülem** tüvel való leszívással, vagy ha ismételt felszaporodik, és a feltelemek adottak, a mellhártyák összeragasztásával (pleurodesis) szüntethető meg.

A panaszt okozó **csontáttétek** kezelésére csontfelszívódást gátló gyógyszerek adandók, melyek önmagukban is enyhítik a fájdalmat, és kombinálhatók fájdalomcsillapítókkal. A csontáttétek sugárkezelése fájdalomcsillapító hatású és lassítja az áttét növekedését.

Törések vagy csigolya-összeroppanás veszélye esetén indokolt lehet a csont műtéti stabilizálása.

Alternatív kezelések. *Hypertermia.* A kezelés javallata a primer tumor és a nyirokrégiók ellátása, sugárkezeléssel, radiokemoterápiával vagy szisztémás kemoterápiával kombináltan. A hőterápia célja a sejtananyagcsere befolyásolásával a „klasszikus” nem sebészi daganatgyógyító eljárások határfokának fokozása is (3).

Általában alkalmazott protokoll mind a kissejtes, mind a nem kissejtes tüdődaganatban a Platina-VP-16, mely EHY-vel kombinálható. Ezen betegségekben használt és az ezekre épülő kombinációk mindegyike kiegészíthető EHY kezeléssel. A radiokemoterápia esetén a toleranciadózisok (különösen gerincvelő esetén) csökkenését figyelembe kell venni: a kémiai, hő és ionizáló sugárzás biológiai hatásai nemcsak hogy összeadódnak, de potenciózzák egymást.

A tüdőrák prognózisa

A korai felfedezésen és a szűrésen kívül a túlélést jelentősen befolyásoló tényező a betegség stádiuma és a daganat szövettani szerkezete (4, 15, 25, 26, 27). Műtét nélkül a tüdőrákos betegek 88%-a a diagnózis felállításától számított 2 éven belül meghal.

Az 5 éves túlélés esélyei stádiumok szerint:

I. stádium	55%
II. stádium	30%
IIIa. stádium	18%
IIIb. stádium	4%
IV. stádium	1%

Betegkövetés

A kissejtes tüdőrákos betegek követése

Fél éven át 2 havonta, majd másfél éven át 3 havonta, majd 3 éven át fél évente javasolt az anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat és mellkasröntgen elvégzése. A mellkasi CT helye a betegek követésében vitatott, de alkalmazása egyre inkább elfogadott (főleg a low dose CT-vizsgálatok elterjedésével). Egyéb vizsgálatok végzése a betegek tüneteinek és panaszai alapján indokolt (14,17).

A nem kissejtes tüdőrákos betegek követése

2 éven át 3 havonta, majd 3 éven át fél évente, ezután évente javasolt az anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat és mellkasröntgen elvégzése. A mellkasi CT helye a betegek követésében vitatott. Egyéb vizsgálatok végzése a betegek tüneteinek és panaszai alapján indokolt (2).

Irodalom

1. Az 1997. évi CLIV Egészségügyi törvény
2. Az egészségügyi miniszter irányelve 1997. évi CLIV. tv. az egészségügyről 119.§-a (3) bekezdésének b) pontjának végrehajtásához tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikájához és kezeléséhez-2001

Az ajánlás a 2001. május 25-én az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet és az Országos Onkológiai Intézet közös Szakmai Együtműködési Konferenciáján elhangzottak alapján készült Szerkesztette: Ostoros Gyula Egészségügyi Közlöny LII. Évf. 11. szám 2002. május 23.

3. A Hyperthermiás Ad Hoc Bizottság: Csiffári Margit dr. (Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Megyei Onkológiai Központ), Dank Magdolna dr. (Simmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika), Hitre Erika dr. (Országos Onkológiai Intézet, B Belgyógyászat), Hódi Zsuzsanna dr. (Bács-Kiskun-megyei Önkormányzat Kórháza, Megyei Onkoradiológiai Központ), Láng István dr. (Országos Onkológiai Intézet, B Belgyógyászat), Pikó Béla dr. (Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Megyei Onkológiai Központ), Szász András dr. (Szent István Egyetem, Biofizikai Tanszék), Zsálek Judit dr. (Vas Megyei Markusovszky Kórház, Megyei Onkoradiológiai Központ) által összeállított anyagot a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium 2005. április 29-i ülésén fogadta el.
4. Moldvai Judit dr.: Tumormarkerek és prognosztikai faktorok primer hörgőrákban – *Magy. Onk.* 44. évf. 3 sz. 2000.
5. Lantos Ákos dr.: *Ismeretek a tüdőrákról* - SOTE bulletin 2004.
6. Ésik Olga², Horváth Ákos³, Bajcsay András², Hideghéty Katalin⁴, Agócs László⁶, Pikó Béla⁷, Lengyel Zsolt⁸, Petrányi Ágota², Pisch Julianna⁹: *A nem kissejtes tüdőrák sugárterápiájának irányelvei* ²Sugárterápiás Osztály, Országos Onkológiai Intézet, Budapest ³Sugárterápia Tanszék, Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Debrecen ⁴Strahlenklinik, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany ⁶Mellkassébeszeti Osztály, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest ⁷Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Osztály, Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula ⁸PET Centrum, Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Debrecen ⁹Department of Radiation Oncology, Beth Israel Medical Center, New York, Magyar Onkológia, Vol 46, Nr 1, 51-85, 2002.
7. Horváth Ákos¹, Bajcsay András²: A tüdőrák sugárkezelése: visszatekintés és a legújabb evidenciák ¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Sugárterápia Tanszék, Debrecen, ²Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest *Magyar Onkológia* 49:209–213, 2005.
8. Horváth Ákos dr.: Mikor kötelező és mikor választható sugárterápia a tüdőrák kezelésében? Sugárterápiás Osztály, Országos Onkológiai Intézet, Budapest *Magyar Onkológia*, Vol 44, Nr 3, 211-214, 2000.
9. Ostoros Gyula dr.: A nagy dilemma: a nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, IV-es Tüdőbelgyógyászat *Magyar Onkológia*, Vol 44, Nr 3, 215-220, 2000.
10. Szondy Klára dr.: A kissejtes tüdőrák kemoterápiája. Semmelweis Egyetem Tüdőgyógyászati Klinika Bp. *Magyar Onkológia*, Vol 44, Nr3 2000.
11. Strausz János dr.: A tüdődaganatok diagnózisa. Orsz. Korányi TBC és Pulm. Int. *Magyar Onkológia*, Vol 44, Nr 3, 2000.
12. Ottó Szabolcs, Kásler Miklós: A hazai és nemzetközi daganathalálzási és megbetegedési útmutatók alakulása –OOI *Magyar Onkológia* Vol 49 Nr2, 2004.
13. Bogos Krisztina dr.: A Tüdődaganatos betegek szupportív kezelése. Orsz. Korányi TBC és Pulm. Int. *Magyar Onkológia*, Vol 44, Nr3, 2000.
14. Onkológiai Gondozási protokoll: Diagnosztikai algoritmusok a betegkövetés során *Magyar Onkológia*, Vol 48, Nr 4, 339-347, 2004.
15. Kopper László az MTA doktora, igazgató, Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet: *Molekuláris célpontok a daganatokban* kopper@korb1.sote.hu
16. Landherr László dr.: *Radiotherápia az onkológiában*. Uzsoki utcai levelek 2005.
17. *Onkoterápiás protokollok* - szerk.: Kásler Miklós dr. Springer, 1994–95

18. Csekeő A.: Változások a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sebészi kezelésének algoritmusában. Semmelweis Egyetem Mellkassebészeti Tanszék Bp. *Magy.Onkol.* 44:203-209,2000.
19. Németh György szerk. *Sugárterápia* Springer Tud. Kiad. Budapest 2001.
20. Kovács G., Ostoros Gy., Szondy K. szerk.: *Tüdőrák a gyakorlatban* Medicina Könyvkiadó . Budapest 2004. .
21. Szántó János szerk. *Klinikai onkológia a gyakorlatban* Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2005.
22. Horváth Ákos: A tüdőrák sugárterápiája in: Bodoky György szerk. *ONCO UPDATE 2005*. Melania Kiadói Kft. Budapest, 2005.192-209 old.
23. Bajcsai András, Horváth Ákos : A tüdőrák sugárkezelése 125-138 old. In: Kovács G., Ostoros Gy., Szondy K. Szerk: *Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája* . Medicina Budapest, 2006.
24. Ésik O., Horváth Á., Bajcsay A., Hideghéti K., Agócs L., Pisch J.: Tüdőrák sugárkezelése. In. A tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése- Irányelvek 2001. szerk.: Ostoros Gy. *Medicina Thoracalis* 54, suppl. 2., 11-15. 2001.
25. Horváth Ákos, Adamecz Zsolt, Lengyel László, Szluha Kornélia, Urbancsek Hilda, Kiss Barbara, Szőke Tamás: Hörgőrák cerebrális metasztázisa: kórjólati tényezők, kezelési stratégiák és eredmények 64 beteg retrospektív RPA osztályozása alapján *Medicina Thoracalis* 58/4,120-124, 2005.
26. T. Szőke, K. Kayser, J-D. Baumhäkel, I. Trojan, J. Furak, L. Tiszlavicz, Á. Horváth, K. Szluha, H-J. Gabius, S. Andre: Prognostic significance of endogenous adhesion/growth-regulatory lectins in lung cancer. *Oncology*, 69. 167-174, 2005. IF: 2,381
27. Szőke, T. K. Kayser, J-D. Baumhäkel, Trojan, I. Furak, J., Tiszlavicz, L. Szluha, K. Horváth, Á.: A mikrovaskularizált-ság prognosztikai jelentősége operált tüdőrák esetén. *M.Onk.* 50/1, 47-53, 2006
28. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet Buletin 2011
29. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PEG, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission (with comments). *N. Eng. J. Med.* 341: 476-484, 1999.
30. Carney DN.: Prophylactic cranial irradiation and small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 341: 524-526, 1999.
31. De Vita V T, Hellman S., Rosenberg S.A.(ed.): *Principle and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, 2001.
32. Emami B, Graham MV. Lung. In: *Principles and practice of radiation oncology* (Eds: Perez CA, Brady LW) LippincottCo, Philadelphia, 3rd ed. 1181-1220, 1998.
33. *International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50)* Bethesda, MD (1999) by Wambersie A, Landberg T.
34. Kayser K, Anyanwu E, Vogt-Moykopf I.: Tumor presence at resection boundaries and lymph node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thoracic Cardiovasc Surgeon.* 41: 308-311, 1993.
35. Keller SM, Adak S, Wagner N, Johnson DH, for the Eastern Cooperative Oncology Group. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 70:358-366, 2000.
36. Luketich JD, Burt ME.: Does Resection of Adrenal Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer Improve Survival? *Ann. Thorac. Surg.* 62:1614-1616. 1996.
37. Munro AJ.: What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? *Lancet.* 352: 250-251
38. Daniel C. Betticher^a, Rafael Rosell^b: Neoadjuvant treatment of early-stage resectable non-small-cell lung cancer^a Institute of Medical Oncology, University of Bern, 3010 Bern, Switzerland ^b Medical Oncology

- Service, Hospital Germans Trios I Pujol, 08916 Badalona (Barcelona), Spain *Lung Cancer* Volume 46, Supplement 2, 2004, Pages S23–S32
39. Pisch J. Radiotherapy. In: *Thoracic surgical oncology* (eds. Beattie EJ, Bloom ND, Harvey JC) Churchill Livingstone, New York - Edinburgh - London - Melbourne - Tokyo, 51-57. 1996.
40. Perez C.A., Brady L.W, Halperin E.C, Ruppert K. Schmidt-Ullrich: *Principles and Practice of Radiation Oncology* Lippincott Williams and Wilkins IV. kiad. 2004.
41. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 352:257-263, 1998.
42. Rowell NP. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 352: 1384, 1998.
43. The Japan Lung Cancer Society. *Classification of lung cancer*. Kanehara and Co Ltd, Tokyo, 1st English ed., 2000.
44. Neil Bayman, Nooreen Alam, Corinne Faivre-Finn: Radiotherapy for lung cancer in the elderly Department of Clinical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust, 550 Wilmslow Road, Manchester, M20 4BX, United Kingdom. *Lung Cancer*, Volume 68, Issue 2, May 2010, Pages 129–136.
45. B.G.L. Vanneste^a, R.L.M. Haas^a, M.P.L. Bard^b, H. Rijna^c, R.A. Váldes Olmos^d, J.S.A. Belderbos^a: Involved field radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: Isolated mediastinal nodal relapse^a Department of Radiation Oncology, The Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, The Netherlands ^b Department of Pulmonology, Kennemer Gasthuis Hospital, Haarlem, The Netherlands ^c Department of Thoracic Surgery, Kennemer Gasthuis Hospital, Haarlem, The Netherlands. *Lung Cancer* Volume 70, Issue 2, November 2010, Pages 218–220.
46. Matthias Guckenberger, M.D., Anne Richter, M.Sc., Juergen Wilbert, Ph.D., Michael Flentje, M.D., Mike Partidge, Ph.D. Adaptive Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Does Not Underdose the Microscopic Disease and has the Potential to Increase Tumor Control Department of Radiation Oncology, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany [†] The Academic Unit of Radiotherapy & Oncology, The Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK [‡] The Lung Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK [§] Joint Department of Physics, The Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK. *Int. Journal of Rad. Oncol. Biol. Phys.* Volume 81, Issue 4, 15 November 2011, Pages e275–e282.
47. George Rodrigues¹, Fergus Macbeth², Bryan Burmeister³, Karie-Lynn Kelly⁴, Andrea Bezjak⁵, Corey Langer⁶, Carol Hahn⁷, Benjamin Movsas⁸: Consensus Statement on Palliative Lung Radiotherapy: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control .¹ Department of Radiation Oncology, University of Western Ontario, London, ON, Canada ² National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK ³ Department of Radiation Oncology, Princess Alexandra Hospital, Woolloongabba, Australia ⁴ Department of Radiation Oncology, Kootenai Cancer Center, Coeur d'Alene, ID ⁵ Department of Radiation Medicine, Princess Margaret Hospital, Toronto, ON, Canada ⁶ Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA ⁷ Duke Radiation Oncology, Raleigh, NC ⁸ Department of Radiation Oncology, Henry Ford Hospital, Detroit, MI. *Clinical Lung Cancer* Volume 13, Issue 1, January 2012, Pages 1–5.
48. Rinus Wanders^a, Jessie Steevens^b, Anita Botterweck^a, Anne-Marie C. Dingemans^c, Bart Reymen^a, Angela van Baardwijk^a, Jacques Borge^a, Gerben Bootsma^a, Cordula Pitz^a, Ragnar Lund^a, Wiel Geraedts^a, Philippe Lambin^a, Dirk De Ruyscher^a: Treatment with curative intent of stage III non-small cell lung cancer pa-

tients of 75 years: A prospective population-based study ^a Department of Radiation Oncology (MAASTRO Clinic), GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre (MUMC+), Maastricht, The Netherlands ^b Comprehensive Cancer Center The Netherlands, Location Maastricht, Maastricht, The Netherlands ^c Department of Pulmonology, Maastricht University Medical Center, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht, The Netherlands ^d Department of Pulmonology, Atrium Medical Centre, Heerlen, The Netherlands ^e Department of Pulmonology, Laurentius Hospital, Roermond, The Netherlands ^f Department of Pulmonology, St. Jansgasthuis, Weert, The Netherlands ^g Department of Pulmonology, Orbis Medical Centre, Sittard, The Netherlands. *European Journal of Cancer* Volume 47, Issue 18, December 2011, Pages 2691–2697.

49. N.A. Bayman^a, H. Sheikh^a, B. Kularatne^b, P. Lorigan^b, F. Blackhall^b, N. Thatcher^b, C. Faivre-Finn^a Radiotherapy for small-cell lung cancer—Where are we heading? ^a Department of Clinical Oncology, Christie Hospital NHS Foundation Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, UK ^b Department of Medical Oncology, Christie Hospital NHS Foundation Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, UK *Lung Cancer* Volume 63, Issue 3, March 2009, Pages 307–314.
50. S.L. Prewett, S. Aslam, M.V. Williams, D. Gilligan :The Management of LungCancer: A UK Survey of Oncologists. Oncology Centre, Cambridge University Hospitals, Cambridge, *Clinical Oncology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2012.03.005>

8. EMLŐTUMOROK

Bevezetés

Történeti áttekintés – epidemiológia

Az emlődaganat nem csupán a modern társadalomra jellemző megbetegedés. Már Krisztus előtt 1600 évvel az ősi egyiptomi társadalomban is ismert volt ez a betegség, számos középkori feljegyzést, ábrázolást találhatunk az emlődaganattal kapcsolatban. Az elmúlt 50 évben az emlődaganat vált az egyik leggyakoribb és legjelentősebb rákos megbetegedéssé, manapság azt mondhatjuk, hogy élete során minden nyolcadik nő szembesül a kórral. Észak-Amerikában és a fejlett nyugat-európai országokban ez a leggyakoribb daganatos betegség a nők körében, évente közel egymillió új esettel és négyszázezer emlőrák okozta halállal kell számolni. A betegség incidenciája folyamatosan növekszik, az 1960-as évektől Amerikában évente 1-2%-kal nő az újonnan felfedezett esetek száma.

Magyarországon hosszú évekig a daganatos halálozások között az emlődaganat volt a vezető halálok, azonban 2001-2002-es évben a tüdőrákos betegek halálozása már meghaladta az emlőrákos adatokat. Míg 1999-ben hazánkban 2356 beteg halt meg emlőrákban, addig 2003-ban ez a szám 2309 volt. Az újonnan felfedezett női daganatos betegségek között hazánkban továbbra is az emlőrák áll az első helyen, 2005-ben 7550 új esetet regisztráltak és 2004-ben 2285 nő halt meg a betegség következtében. Az egyesült Államokban 2011-ben 229060 új emlőrákos esetet regisztráltak, 39920 halálest mellett (1).

Általánosságban kijelenthetjük, hogy a betegség megjelenésének valószínűsége az életkor növekedésével emelkedik. A negyedik évtizedet követően ugrásszerű növekedés figyelhető meg az esetek előfordulásában, amely növekedés a hatodik évtized után lelassul. Az Amerikai Egyesült Államokban a frissen diagnosztizált emlőtumoros esetek 75%-a 50 éves vagy annál idősebb páciens. Érdekes módon Japánban és a távol-keleti országokban az incidencia alacsonyabb, azonban az elmúlt 50 évben – a nyugati életforma térhódításával – itt is az amerikaihoz hasonló növekedést figyeltek meg. Ugyancsak tény, hogy az Egyesült Államokban a fehér populációban 20%-kal nagyobb gyakorisággal jelenik meg a betegség (2,3).

Az incidencia növekedése mellett az utóbbi évtizedekben az emlőrakkal kapcsolatos halálestek száma csökken. Ez leginkább annak az eredménye, hogy a betegek egyre nagyobb hányada kerül korai felismerésre és ennek köszönhetően jelentősen jobbák a túlélési lehetőségek. Összehasonlításképpen a betegség első stádiumában az 5 éves túlélés 84%, míg a negyedik stádiumban csupán 18%.

Rizikófaktorok

Az emlőrák etiológiája, rizikófaktorai multifaktoriálisak, genetikai és életmódbeli tényezők közösen lehetnek felelősek a betegség kialakulásáért (4). A továbbiakban a legjelentősebb ismert tényezőket soroljuk fel.

Hormonális tényezők

Közismert tény, hogy a női nemi hormonok (oestrogén és progeszteron) közvetlen szerepet játszanak az emlőrák kialakulásában. A szervezetet érő hormonexpozíciót feloszthatjuk endogén és exogén faktorokra.

Az endogén tényezők közül a legfontosabb rizikótényező a kései menopausa (50-55 éves kor körül) következtében megnőtt hormonexpozíció. Hasonlóan fontos faktorok a korai menarche, a kései első terhesség, elhízás vagy a gyermektelenség is.

Az exogén hormonális terhelés jelentősége az elmúlt évtizedekben került a figyelem középpontjába. Az orális fogamzásgátlás egyre szélesebb körben történő alkalmazása fordította a kutatók figyelmét az emlőtumor és a fogamzásgátlók kapcsolatának vizsgálatára. Napjainkig számos kutatás zajlott, egyértelmű bizonyíték azonban nem áll rendelkezésre arról, hogy ezen szerek használata direkt módon emlőrák kialakulásához vezetne. A hormonpótló kezelésben részesült nőknél azonban egyértelmű kapcsolat van a betegség kialakulásának fokozott kockázata és a korábbi hormonexpozíció között.

Érdekes, hogy a távol-keleti nőknél a szérum-hormonszintek alacsonyabbak az európai átlaghoz képest, többek között ezzel is magyarázható ebben a populációban az emlődaganat alacsonyabb előfordulása.

Családi halmozódás

Az emlőtumorok családi halmozódása fokozott kockázatot jelent a betegség kialakulására. A családi halmozódás hátterében bizonyítottan genetikai faktorok állnak. Azoknál a nőknél, ahol első ági rokonnál jelentkezik a betegség, az emlőrák kialakulásának kockázata két-háromszoros a normál populációhoz képest.

Napjainkig három génről vált ismertté, hogy szerepet játszanak az emlőrák kialakulásában. Ezek a p53, BRCA-1 és a BRCA-2 gének. Természetesen nem állíthatjuk, hogy a jövőben ne találhánának további genetikai faktorokat, komoly kutatások folynak a témában (5,6,7).

A következő esetekben kell gondolni genetikai prediszpozícióra:

- háromnál több emlőrák által érintett rokon
- korábban diagnosztizált emlőrák, illetve ováriumrák
- korai megjelenése a betegségnek
- kétoldali emlőrák megjelenése

Hazánkban van lehetőség a BRCA-1, BRCA-2 génmutációk vizsgálatára. Azoknál a családoknál, ahol a fent említett tényezők jelen vannak, indokolt lehet a vizsgálat elvégzése.

Itt teszünk említést az onkogének, azon belül is a Humán Epidermalis Növekedési Faktor-2 (Human Epidermal Growth Factor Gene 2- HER-2) szerepéről. Az onkogének a normál sejtben megtalálható gének, melyek működését a normális sejt képes kontrollálni. Amennyiben bármilyen faktor hatására ez a szabályozás sérül, a gének működése kontrollálatlan. A betegség kimenetelét ezen onkogének túlműködése nagyban rontja. Az emlődaganatok esetén a HER-2 overexpresszió a betegségek kb. 20-30%-ában fordul elő.

Táplálkozási szokások

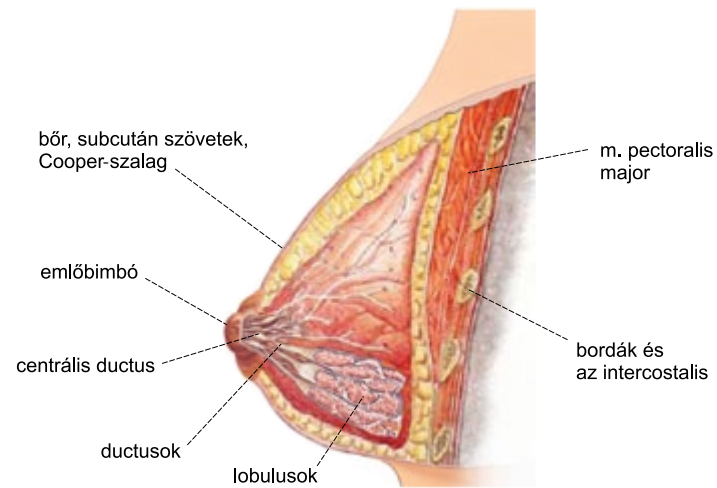
Az emlőrák kialakulásában a táplálkozási szokásoknak komoly jelentősége van. Készült egy tanulmány, melyben a Távol-Keletről az Egyesült Államokba távozott nőknél figyelték meg az emlődaganat előfordulási gyakoriságának nagymértékű növekedését. A rizikónövekedés hátterében a túlzott állati zsiradék és fehérjebevitel mellett a csökkent komplex zsírsav és növényi rost bevitel áll. A nyugati típusú diéta következtében a vérben a sexhormonok szintje megnő, valamint a sexhormon kötő globulin (SHBG) szintje lecsökken, ezek egyben az obesitással együttjáró hormonális változások is. A megnövekedett hormonszint fokozza az emlőráksejtek növekedését, így a betegség kialakulásának kockázatát.

Környezeti tényezők

A modern társadalmakban a daganatok kialakulásában a környezeti tényezők szerepe rendkívül fontos. Bár direkt bizonyítékot még nem találtak, de fontos szerepe lehet az ionizáló sugárzásnak, valamint a környezetünkben előforduló nagy mennyiségű vegyszernek is. Kimutatott tény, hogy azoknál a betegeknek, akik korábban mellkasi irradiációban részesültek (fiatalkori Hodgkin-kór miatt például), nagyobb eséllyel diagnosztizálnak a későbbiekben emlőrákot (8,9). A dohányzás és a túlzott alkoholbevitel is bizonyítottan fokozza a kockázatot.

Az emlő anatómiája

Az emlő lényegében a tejtermelő glanduláris állományból, a hozzá tartozó elvezető ductusokból és a környező zsírszövetből áll. A glanduláris állomány 15-20 lobulusból, valamint a környező ductusokból épül fel. Minden lobulusban található egy elvezető csatorna (ductus lactiferus), amely lactiferus sinusba vagy tejkamrába torkollik. A ductusok és sinusok az emlőbimbóban találkoznak. Az emlőbimbót hyperpigmentált terület veszi körül (aerola). Az emlőszövetet a csontos mellkasfaltól a pectoralis izomzat, valamint az izmokat borító fascia választja el. Az emlőszövetet a kétré-



8.1. ábra: Az emlő anatómiája

tegű Cooper-szalagok rostjai járnak át. Ezek a szalagok az emlőszövet strómájából indulnak, és a bőrhöz, valamint a pectoralis fasciához kapcsolódnak. A szalagok gyengülésével az emlőszövet megereszkedik, formája torzulhat. A folyamat hátterében az életkor előrehaladása, elhízás, illetve a szoptatás állhat.

Az emlő szerkezetének változásai

A pubertás kezdetéig a férfiak és a nők emlőszöveti szerkezete között nincsen lényegi eltérés. A pubertás során a nők szervezetében felhalmozódó szexhormonok hatására (oestrogén-progeszteron) az emlőszövetben változások indulnak. Az oestrogén hatására tejmirigyek alakulnak ki, újabb ductusok keletkeznek. A hormonhatás következtében a női mell kötőszövetének elaszticitása megnő, a vascularitás fokozódik, zsír rakódik le. A progeszteron hatására a tejmirigyképződés fokozódik. Az emlő szöveti változása a 15. életév körül befejeződik, innentől kezdve egészen a menopausáig az emlőszövet folyamatosan reagál, változik a havi ciklussal járó hormonális változásoknak megfelelően. Természetesen a terhességgel és laktációval járó hormonális eltérések szerkezeti változásokat hoznak, de ezt követően az emlőszövet visszatér a korábbi állapotába.

Az emlő vérellátása és nyirokkeringése

Az emlők vérellátását az artéria mammaria interna, az artéria axillaris ágai, valamint az intercostalis segmentalis artériák biztosítják. A vénás vér elvezetése az emlő bőre alatti finom vénás rendszerből indul, mely vénák az emlőbimbó környékén egyesülnek és folytatódnak a mélyszöveti vénás rendszerbe. A vénás vér a tápláló artériákhoz tartozó vénákba (v. mammaria int., v. axillaris, v. intercostalis) kerül.

Az emlőszövetet komplex lymphaticus rendszer szövi át. Ennek a rendszernek kulcsszerepe van az emlők külső infekciók elleni védekezésében. A nyirokutak nyirokcsomókon keresztül szállítják a nyirokfolyadékot (lymph). Ezek a nyirokcsomók egyben szűrőpontokként is szerepelnek. A nyirokerek végül a vénás rendszerbe torkollanak. A nyirokcsomók vizsgálatának fontos szerepe van a daganatterjedés meghatározásában, hiszen a daganatsejtek terjedésének egyik fontos módja a nyirokterjedés. Az emlő nyirokelvezetését három fő rendszerre bonthatjuk. A lateralis, medialis, valamint az inferior lymphaticus rendszer az emlőbimbótól centrifugális irányban lefutva szállítják a lymphát. Normális esetben az emlőben keletkező nyirokfolyadék 75%-a a külső-lateralis rendszeren keresztül távozik az axilla felé. Az axillában 20-30 nyirokcsomó található, három szintet alkotva. A medialis elvezetés a parasternalis, illetve a mammaria interna rendszeréhez közvetlenül, közvetve a supraclavicularis rendszerhez tartozó nyirokcsomók felé vezet el. A caudalis nyirokrendszer az infraclavicularis lánc, illetve az ellenoldali emlő felé továbbítja a nyirokfolyadékot.

Leggyakoribb emlőelváltozások

Az emlőtumoros esetek 75%-ában az első tünet az emlőben észlelt csomó tapintása. Természetesen az emlőben tapintott csomó nem feltétlenül jelenti azt, hogy a páciensnek emlődaganata van. Az emlőben található csomók közel 90%-a jóindulatú elváltozás, leggyakrabban cysták, fibroadenómák vagy adenotikus területek megjelenéséről van szó. Az elváltozás eredetének tisztázására további vizsgálatok szükségesek. A következő esetekben kell malignitásra gondolnunk: a mammográfiás felvételen microcalcificatio látszik, emlőtorzulás, nagy kiterjedésű elváltozás, bőr pirosodása-infiltrációja, tapintható nyirokcsomó jelentléte, emlőbimbó behúzódása. Nem minden emlőtumoros beteg jelentkezik tapintható csomóval a mellében. Változatos megjelenési formái lehetnek a betegségek:

- emlőfájdalom, érzékenység
- emlő formájának, nagyságának megváltozása
- narancsbőrtünet
- emlőbimbó behúzódása, viszketése, alakváltozása

Előrehaladott esetekben, mikor távoli szervek válnak érintetté a betegséggel, előfordulhat, hogy a kiindulási betegség nem okoz tünetet, a panaszokat az érintett szerv eltérései okozzák (pl.: agy met – neurológiai jelek, csontmet – csontfájdalom).

Az emlődaganatok előfordulási valószínűsége a mell anatómia felosztása alapján a következő:

- emlőbimbó 2%
- külső-felső negyed 40%
- centrális régió 18% külső-alsó negyed 10%
- belső-felső negyed 10% axillaris nyúlvány 10%
- belső-alsó negyed 10%

Emlőszűrés

Az emlődaganatok okozta halálesetek csökkentésére, a korai stádiumban felfedezett betegségek számának növelésére a szűrőprogramok a legmegfelelőbb eszközök. Szervezett formában már az 1970-es évek óta folynak szűrőprogramok. A világon leginkább elterjedt módszer a fizikális vizsgálat (emlők, valamint az axillák), valamint a mammográfia. A világirodalomban számos helyen felhívják a figyelmet annak a fontosságára, hogy ezeket a vizsgálatokat magasan képzett, komoly tapasztalattal rendelkező szakemberek végezzék, ezért a szűrések manapság világszerte centralizált formában történnek.

Mammográfia

A mammográfia alkalmazása lehetővé teszi rendkívül kis méretű (akár 1 cm-nél jóval kisebb) elváltozások felfedezését. A korai felfedezésnek köszönhetően a kezelés eredménye lényegesen jobb lett, az emlőrák okozta mortalitás pedig csökkent. Nemzetközi konszenzus van arra, hogy az 50-69 éves női korcsoportban a mammográfias szűrés hatékony és alkalmazandó módszer. A fiatalabb korcsoportban a kérdés még nem tisztázott, az USA-ban 40 év felett 1-2 évente javasolják a vizsgálat elvégzését (10,11,12,13,14,15).

A mammográfia előnyei

- Magas diagnosztikus pontosság (klinikai gyakorlatban 90%-os, szűrővizsgálatban 80%-os valódi pozitív arány).
- Az emlőrák a klinikai tünetek megjelenése előtt átlagosan 2 évvel korábban diagnosztizálható.
- Tudományos bizonyítékok alapján a rendszeres, ismételt mammográfias szűrés az emlőrák okozta halálozás kockázatát felére csökkenti.

A mammográfia hátrányai

- Ionizáló sugárterhelés.
- Klinikai gyakorlatban 10%, szűrővizsgálatban 20%-os álnegatív arány, szűrővizsgálat során 5% körüli álpozitív ráta.
- Mastodynia esetén az emlőkompresszió panaszt okozhat.

Specimen mammográfia

A környezetével együtt eltávolított és megfelelő orientáló jelölésekkel ellátott tumoros emlőrészlet mammográfias vizsgálatát még a szövettani feldolgozás előtt elvégezve értékes információt kapunk a műtét radikalitását illetően.

MR-mammográfia

Az MR-vizsgálat az egyik legújabb emlődiagnosztikai módszer. A vizsgálat elvégzése elsősorban akkor indokolt, ha a mammográfia és az UH-vizsgálat (lásd lent) alapján a tumor jelenlétéről nyilatkozni nem lehet; dens emlőknél, metastaticus axillaris nyirokcsomó mellett primér tumor keresésekor, a multiplicitás kizárására, magas rizikójú (életkor, családi halmozódás alapján) betegcsoportban tumor keresésére. Az ideális emlő-MR vizsgálati protokollhoz elengedhetetlen a nagy térbeli felbontóképesség, melyet elsősorban vékony szeletvastagsággal érhetünk el.

Bizonyos esetekben a hagyományos mammográfia jobb módszernek bizonyul az MRI-vel szemben. Erre példa a mammográfias csillag alakú elváltozás, ugyanis a tumorban létrejövő fibrosis sokkal jobban kimutatható röntgenmammográfiaival, mint az emlő-MR módszerével. A másik szövettani típus az in situ ductalis carcinoma (DCIS), melyet a microcalcificatiós csoportok típusos megjelenése alapján jóval pontosabban lehet diagnosztizálni mammográfiaival. A multifokális emlőcarcinomák kimutatásában az MR-vizsgálatok segítségével megbízhatóbban lehet konzervatív emlőműtétre kiválasztani a betegeket, illetve multifokális invazív emlőcarcinomák kimutatásában eredményesebb az MR-vizsgálat. Azonban a mammográfia hathatósabb módszernek bizonyult a multifokális in situ carcinomák felfedezésében (16,17,18,19).

Emlő- és axilla-UH

Az ultrahangvizsgálat legnagyobb előnye, hogy semmilyen káros mellékhatással nem jár a vizsgálat elvégzése. Segítségével a képpalkotó diagnosztika képet nyerhet az emlők, valamint az axillák szerkezetéről, a mammográfias vizsgálatot követően az emlőelváltozások további vizsgálatát teszi lehetővé. Az UH alkalmazása lehetővé teszi célzott mintavételek elvégzését (finom-tű aspirációs cytológia, core biopsia) és kisméretű elváltozások drótjelölését is (20,21,22).

Az emlőrák preoperatív szövettani diagnosztikája

Abban az esetben, ha a fizikális vizsgálat, a mammográfia-UH vizsgálati adatok felvetik az emlőtumor gyanúját, szövettani diagnózist kell nyerni. A szövettani minta nyérésére több módszer ismert.

Finom-tű aspirációs cytológia (FNA-fine needle aspiration)

A finom-tű biopszia UH-vezérelt beavatkozás, mely az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer. A kapott mintából cytológia vizsgálat történik. A modern cytológia nagy biztonsággal tud széleskörű információt nyújtani az elváltozás eredetéről (23).

Core biopsia

Nagyobb méretű elváltozásoknál, bizonytalan cytológiai eredmény esetén, illetve neoadjuváns kezelés előtt szövethenger vételére kerül sor. Ez a technika magasabb invazivitású a FNA-val összehasonlítva, viszont pontosabb szövettani karakterizálást tesz lehetővé, mely rendkívül fontos későbbi, műtétet követő terápia megtervezése céljából. Mind az FNA, mind a core biopsia elvégezhető MR-vezérelt stereotaxiás vezérlés mellett (24,25).

Sebészi excisiós biopszia

Amennyiben a fent említett módszerek ellenére az elváltozás dignitása bizonytalan, de a malignitás gyanúja továbbra is fennáll sebészi excisió végezhető. Ez a leginvaszívabb beavatkozás, természetesen a legtöbb információ ebből a mintából nyerhető (tumor mérete, kiterjedése is megítható).

Képalkotó staging vizsgálatok

UH-vizsgálat

Értéke az újabb képalkotó vizsgálatok megjelenésével lényegesen csökkent a kis felbontóképesség miatt (26). Elsősorban a has, nyak, mellkasfal vizsgálatára alkalmas. III.-IV. stádiumú emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező hasi ultrahangvizsgálat elvégzése.

Hagyományos röntgenvizsgálat

Értéke az újabb képalkotó vizsgálatok megjelenésével lényegesen csökkent a kis felbontóképesség és a szummációs hibafaktor miatt.

Áttekintő csontszcintigráfia

Az áttekintő csontszcintigráfia a beteg számára különösebb megterhelést nem jelentő semi-invaszív vizsgálat. Szenzitivitása magas, specifitása közepes, mivel a gyulladásos és degeneratív betegségek áttétektől történő elkülönítésére nem alkalmas. Pozitív esetekben kiegészítő MR-vizsgálat és/vagy CT-vel kiegészítve javasolt.

Az in situ (Stádium 0) és a korai invazív (Stádium I., II.) emlőrák esetekben a csont-scan nem javasolt. Azonban rutinszerű csontszcintigráfia javasolt:

- csontmetasztázis klinikai gyanújakor,
- tünetek esetén,
- III.-IV. stádiumú esetekben,
- négy-nél több hónalj nyirokcsomó-metasztázis előfordulásakor.

CT-vizsgálatok

Mellkas-has-CT végzendő a lehetséges távoli metastasisok vizsgálata céljából.

MRI-vizsgálatok

Agyi, csontmetasztázis, valamint gerincvelő-kompresszió esetén alapvizsgálat. Kiegészítő jelleggel végezhetjük a mediasztinum megítélésére, légyszűrő-érképlet elkülönítésére, a tumor mellkasfali infiltrációjának kimutatására, hasi parenchymás szervek (elsődlegesen a máj) pontosabb megítélésére. Csontmetastasis klinikai gyanújakor, ha a klinikai kép metastasis lehetőségét veti fel, de az alap csontvizsgálatok (csont izotóp, hagyományos röntgenfelvétel) nem egyértelműek. Az MR kiváló leírást nyújt a metastasis intraspinalis terjedéséről, idegkompressziójáról vagy a környező légyszűrő-infiltráció mértékéről.

PET/CT-vizsgálat

A PET alkalmazásával a metszetképzés mellett funkcionális képalkotásra nyílik lehetőség. Alkalmazására abban az esetben kerül sor, ha a hagyományos staging módszerekkel kétséges eredményt kapunk (27,28,29).

4. **videó:** Nagy kiterjedésű tüdő-, mediastinum-, csont- és májjáttétet adó emlőtumoros beteg PET-CT sorozata. http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_4.avi

Laboratóriumi vizsgálatok

A rutin vizsgálatokon kívül javasolt: kiterjesztett májfunkció, szérum alkalikus foszfatáz, SGOT, gamma-GT, szérum-Ca (az esetleges csontáttétek első jelzője lehet), valamint tumormarkerek.

Biokémiai receptormeghatározás (DCC-technika)

Az emlőrák jellemzése során elsődleges teendő a daganat hormonérzékenységének megállapítása, amelynek ismeretében a kezelési módok megválasztása racionálisabb alapokra helyezhető. A receptorstátusz fontos a prognózis szempontjából: a receptor-pozitív betegek túlélése kedvezőbb, mint a receptor-negatívaké.

A daganatos szövet hormonfüggőségének megállapítására biokémiai módszereket alkalmazunk. Ez a technika a szabad – endogén hormon által el nem foglalt – receptorkötési helyek kimutatását teszi lehetővé, azaz a ténylegesen funkcionáló receptorstátuszról ad felvilágosítást. Ezzel a módszerrel mind az ösztadiolreceptor (ER), mind a progeszteronreceptor (PgR) kvantitatív mérhető (30,31).

Immunhisztokémiai (IH) receptormeghatározás

Az IH-módszer mind a magban, mind a citoszolban jelenlévő ER és PgR morfológiai kimutatására alkalmas, tehát a daganatos szövetben lévő összes – funkcionáló és nem működő – receptorokat is képes kimutatni. Ezért az IH-módszer és a biokémiai DCC-technika kiegészítő eljárásnak tekinthető. Ahol a feltételek adottak, mind a biokémiai, mind az IH-receptor meghatározást érdemes elvégezni. Ha a tumor a **biokémiai DCC módszerrel negatívnak bizonyul, IH-val viszont pozitív, pozitív receptorstátuszként kell értékelni**, és a betegeknél az ilyen esetekre vonatkozó kezelési protokollt kell alkalmazni.

A receptorstátusz ismerete meghatározó jelentőségű az emlőrákos betegek komplex kezelésének indikálásakor. Ma rutin vizsgálatra az immunhisztokémiai hormonmeghatározás a legelterjedtebb (32,33).

A DNS microarray vizsgálatokkal a génexpressziós profil alapján 5 szubtypust lehet elkülöníteni.

A génexpressziós mintázat különbözősége valószínűsíthetően a tumorok alapvetően eltérő sejt biológiáját tükrözi. Emellett a szubtypusoknál megfigyelhető molekuláris eltéréseket a klinikai viselkedés is követi.

A következő 5 csoportot különítették el

- **Luminális A** : (ER+ és/vagy PrR+, Her2 -)
- **Luminális B** : (ER+ és/vagy PrR+, Her2 +)
- **Her2+/ER-**: (ER-, PrR-, Her2+)
- **Basal-like**: (ER-, PrR-, Her2-, Ck5/6 +, és/vagy Her1 +)
- **Normal breast like**: csak a gén cluster alapján különül el, nincs külön immunfenotípus.

Az emlődaganatok staging rendszere

Minden daganatos betegségnél, így az emlődaganatoknál is rendkívül fontos, hogy egységes staging rendszert alkalmazzunk a betegség besorolására, a kezelési döntés megkönnyítésére. Hazánkban is a világszerte elfogadott TNM-rendszert alkalmazzuk. A rendszer figyelembe veszi a tumorméretet, a nyirokcsomóáttéteket, valamint a távoli metastasisok jelenlétét is. Különbséget kell tennünk klinikai és patológiai staging között. A klinikai staging az elvégzett vizsgálatok alapján sorolja be a betegséget, míg a patológiai stádium a műtétet követően a szövettani lelet alapján végzi el a besorolást (34).

TNM-rendszer

T – az elsődleges tumor mérete

Tx A primer tumor nem ítéhető meg

T0 Nincs kimutatható primer tumor

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Ductalis in situ carcinoma

Tis (LCIS) Lobularis in situ carcinoma

Tis (Paget) Paget-kór tumor nélkül (ha a Paget-kór tumorral társult, a tumor mérete szerint osztályozunk)

T1 2 cm-es vagy ennél kisebb átmérőjű tumor

T1mic 0,1 cm-es vagy kisebb átmérőjű microinvasio (mindig patológiai klasszifikáció)

T1a A tumor 0,1 cm-nél nagyobb de nem haladja meg a 0,5 cm-t

T1b A tumor 0,5 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 1 cm-t

T1c A tumor 1,0 cm-él nagyobb, de nem haladja meg a 2 cm-t

T2 A tumor 2 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 5 cm-t

T3 A tumor 5 cm-nél nagyobb átmérőjű

T4 Bármely méretű tumor közvetlen mellkasfalra (a) vagy bőrre (b) terjedéssel

T4a Mellkasfalra terjedés

T4b Ödéma (a peau d'orange-t) vagy a bőr kifeléyesedését, vagy szatellita bőrgöböket is beleértve azonos emlőben

T4c Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen

T4d Gyulladásos (inflammatoricus) carcinoma

Regionális nyirokcsomók (N)

Nx A regionális nyirokcsomók nem ítélték meg (pl. eltávolítás után)

N0 Nincs regionális nyirokcsomóáttét

N1 Áttét a mobilis azonos oldali nyirokcsomó(k)ban

N2 Azonos oldali egymással vagy a környező szövetekkel összekapaszkodott nyirokcsomóáttétek

N2a Azonos oldali nyirokcsomóáttétek egymással vagy a környező struktúrákkal összekapaszkodva

N2b Áttét csak klinikailag kimutatható* azonos oldali mamma interna menti nyirokcsomókban, klinikailag kimutatható hónalji nyirokcsomóáttét nélkül

N3 Áttét az azonos oldali infraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban hónalji nyirokcsomó-érintettséggel vagy anélkül, vagy klinikailag észlelhető azonos oldali mamma interna nyirokcsomókban klinikailag észlelhető hónalji nyirokcsomóáttétek megléte esetén, vagy áttét az azonos oldali supraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban hónalji vagy mamma interna nyirokcsomó részvétellel

N3a Áttét az azonos oldali infraclavicularis nyirokcsomó(k)ban

N3b Áttét az azonos oldali mamma interna menti nyirokcsomó(k)ban és a hónalji nyirokcsomó(k)ban

N3c Áttét az azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó(k)ban

Távoli áttétek (M)

Mx Távoli áttét nem határozható meg

M0 Nincs távoli áttét

M1 Távoli áttét van (azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomóáttétet is beleértve)

* Klinikailag kimutatható: képalkotóval ábrázolható (kivéve a lymphoscintigraphiát), vagy fizikális vizsgálattal észlelhető.

A műtét utáni patológiai pTNM

Célja:

- Hisztológiai diagnózis és szövettani típus meghatározása a WHO által javasolt kódolással.
- A tumor pontos lokalizálása és uni- vagy multicentrikus voltának megállapítása.

- A tumor átmérőjének (invazív komponens) pontos meghatározása.
- Az invasio zónájának hisztológiai meghatározása, az erekbe való betörés megállapítása.
- A nyirokcsomó-metasztázis megerősítése vagy kizárása, az áttétes nyirokcsomók számának és nagyságának megállapítása, makro- és mikrometasztázisok elkülönítése, az invasio kiterjedésének leírása (nyirokcsomó tokja, környező szövetek).

pT-primer tumor. Patológiai pT: azonos a klinikai T osztályozással, de méretben csak az invazív komponens szövettani metszeten mért átmérője számít.

pN- regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása. Az osztályozáshoz legalább level I dissectio szükséges, és a vizsgált nyirokcsomók száma legalább 8 kell, hogy legyen.

pNx A regionális nyirokcsomók nem ítélték meg. (Nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították.) Kevesebb, mint 8 eltávolított nyirokcsomó.

pN0 Nincs regionális nyirokcsomó áttét.

pN0i (-) Szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomóáttét, negatív IHC.

pN0i (+) Szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, pozitív IHC, az IHC pozitív sejtek együttese nem nagyobb 0,2 mm-nél.

pN0 (mol-) Szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, negatív molekuláris biológiai leletek (RT-PCR).

pN0 (mol+) Szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, pozitív molekuláris biológiai leletek (RT-PCR).

pN1mic Mikrometastasis (nagyobb mint 0,2 mm, kisebb mint 2,0 mm).

pN1 Áttét 1-3 azonos oldali hónalji nyirokcsomóban és/vagy a mamma interna menti nyirokcsomókban, mikrometastasis a sentinel nyirokcsomóban.

pN1a Áttét 1-3 hónalji nyirokcsomóban.

pN1b Áttét a mamma interna menti nyirokcsomókban csak őrszem nyirokcsomó vizsgálattal észlelt mikroszkopikus betegséggel, képalkotó vagy fizikai vizsgálattal nem észlelhető.

pN1c Áttét 1-3 hónalji nyirokcsomóban és a mamma interna menti nyirokcsomókban, utóbbi a pN1b alatt leírt feltételekkel.

pN2 Áttét 4-9 hónalji nyirokcsomóban vagy fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotóval kimutatható mamma interna nyirokcsomóáttét, hónalji nyirokcsomó áttét nélkül.

pN2a Áttét 4-9 hónalji nyirokcsomóban.

pN2b Klinikailag kimutatható mamma interna menti nyirokcsomóáttét hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.

pN3 Áttét 10 vagy több hónalji nyirokcsomóban, vagy infraclavicularis nyirokcsomókban, vagy klinikailag kimutatható azonos oldali mamma interna nyirokcsomókban 1 vagy több hónalji nyirokcsomó jelenlétében, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban klinikailag ki nem mutatható mikroszkopikus mamma interna menti nyirokcsomóáttétekkel, vagy azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomóáttétek.

pN3a Áttét több mint 10 hónalji nyirokcsomóban, vagy áttét az infraclavicularis nyirokcsomókban.

pN3b Klinikailag kimutatható áttét azonos oldali mamma interna menti nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt, vagy áttét több, mint 3 hónalji nyirokcsomóban és mamma interna menti nyirokcsomókban, utóbbi csak őrszem nyirokcsomó vizsgálattal mikroszkóposan kimutatható, de klinikailag nem észlelhető.

pN3c Azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomóáttétek.

pM- távoli metasztázis. pM-nek csak akkor klasszifikáljuk a távoli áttétet, ha annak hisztológiai vizsgálata megtörtént (tehát az áttétet műtéttel eltávolították vagy abból biopsia történt).

Stádiumbeosztás

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
III A	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C	bármely T	N3	M0

* T1mic is beleértve

** a prognózis N1a-ban pN0-val azonos

Emlődaganatok patológiai vizsgálata

A kezelési modalitás kiválasztásához elengedhetetlenül fontos a daganat patológiai sajátosságainak meghatározása. A műtét alatt szövettani vizsgálat történhet (fagyasztásos szövettani vizsgálat) abban az esetben, ha a primer tumor, a műtéti szél és a nyirokcsomók malignitásának kizárása vagy megerősítése a kérdés. Segítségével döntés hozható a műtét kiterjesztéséről vagy terv szerinti befejezéséről is.

A fixált műtéti minta feldolgoása során a következő legfőbb tényezőket vizsgálják:

Szövettani típus: a szövettani típusok ismeretében képet kaphatunk a daganat agresszivitásáról, invázióról, egy, vagy többgócú voltáról, recidivahajlamáról és annak mintázatáról (gyors lokális vagy contralateralis recidíva, egy- vagy többgócú kiújulás). A leggyakoribb szövettani típus az invazív ductalis carcinoma, ezt követi az invazív lobularis carcinoma. Ritkább típusok a DCIS, LCIS (ductalis-lobularis carcinoma in situ), a Paget-kór, a medullaris carcinoma, valamint számos ritka altípus.

Rezekciós szélek: a sebészi kimetszést követően a sebészi széleken meg kell határozni a kimetszés biztonságát. Mivel a bennmaradó tumorszövet (a mikroszkopikus is) mindenképp rossz prognosztikai faktor, ez az információ alapvetően meghatározhatja a beteg további ellátását. Abban az esetben, ha mikroszkóposan daganatsejt van a rezekciós széleken, amennyiben az technikailag lehetséges, törekedni kell a reoperációra. A minimális rezekciós szélről máig nincs egységes nemzetközi konszenzus, sőt annak jelentősége a többi rizikótényezővel együtt értékelendő. Nagy általánosságban elfogadott, hogy 2 mm-nél nagyobb sebészi szélek esetén már „biztonságos rezekcióról – safe resection” – beszélhetünk.

Hormonreceptor-meghatározás: az ösztrogén (ER), progeszteron (Pr) meghatározásról a korábbiakban már szóltunk. Általánosan elfogadott tény, hogy a hormonreceptor pozitív esetek lényegesen jobban reagálnak a terápiára, és kedvezőbb kórlefelet mutatnak, mint a hormonreceptor negatív esetek.

Herceptin státusz meghatározás: HER-2 receptor fokozott megjelenése a tumorsejtek felszínén a betegek mintegy 20-25%-ában fordul elő, és a rosszabb prognózis jele. A Herceptin hatóanyaga a trastuzumab, egy olyan humanizált monoklonális antitest, amely a kettes típusú humán epidermális növekedési faktor receptorhoz (HER2) kapcsolódó transzmembrán proteinhez kötődik. A gyógyszerkészítmény bizonyítottan gátolja a HER2-t fokozottan expresszáló humán tumorsejtek proliferációját (35,36,37,38).

Pathológiai grading. A szövettani megjelenés alapján az emlődaganatokat differenciálsági fokuk szerint három csoportja osztjuk:

- Grade I: jól differenciált forma (enyhe anaplasia, közel megtartott szöveti szerkezet)
- Grade II: közepesen differenciált forma (közepes anaplasia, még megtartott alapszerkezet)
- Grade III: rosszul differenciált forma (nagyfokú anaplasia)

Az alacsonyabb grádusú daganatok prognózisa jobb.

Emlőtumorok kezelése

Sebészet

Az emlődaganatok döntő többségében a sebészi kezelésnek alapvető szerepe van.

Korábban a malignus elváltozás miatt elvégzett emlőműtétek döntő többségében az egész emlőt eltávolították (mastectomia). Napjainkra bebizonyosodott, hogy a nagy radikalitás nem hoz sem a túlélésben, sem a lokális kontrollban előnyt a betegek számára, viszont magasabb perioperatív morbiditással, valamint a beteg életminőségének, önértékelésének romlásával jár. A modern emlősebészet – amennyiben az onkológiai kockázat elfogadható – az emlő megtartására törekszik. Számos randomizált vizsgálat alátámasztotta, hogy az emlőmegtartó műtét adjuváns radio-terápiával hasonló eredményt produkál, mint a mastectomia. Természetesen amennyiben szükséges (nagy kiterjedésű tumor, multifokalitás, nagy tumor kis emlőben stb.) mastectomia végzendő. Ebben az esetben a cél a teljes emlőszövet eltávolítása az axilláris nyirokcsomókkal egyetemben. Amennyiben lehetséges, a sebészek törekednek a pectoralis izomzat megtartására, ezzel is javítva a beteg későbbi életminőségét. A nemzeti szűrőprogramoknak, a széleskörű tájékoztatásnak és az egyre fejlettebb vizsgáló módszereknek köszönhetően egyre több korai stádiumú beteg kerül felismerésre. A korai stádiumú betegeknek egyre szélesebb körben alkalmazzák az emlőmegtartó műtétet (ennek aránya hazánkban megközelítőleg 70%).

Az emlőműtétek típusai:

Biopszia: lehet incisional, excisional mintavétel.

Emlőmegtartó műtétek:

- lumpectomia
- szegmentreszekció
- quadrantectomia
- parciális reszekció

Emlőeltávolítás:

- skin sparing mastectomia
- szimplex mastectomia

- módosított mastectomia
- radikális mastectomia

A cél az, hogy a sebész a teljes tumort eltávolítsa a megfelelő biztonsági zónával. Amennyiben szükséges, az axilláris blokkdiszekciót (a regionális nyirokrégiók eltávolítását) is elvégzik.

A nyirokrégió-műtétek lehetséges típusai

- **őrszem nyirokcsomó biopszia(SLNB):** 1-3 (Tc-izotóppal és/vagy Patent késsel kettősen jelzett) nyirokcsomó eltávolítása
- **alacsony axilláris dissectio:** legalább hat / de optimálisan tíz nyirokcsomó (a m.pect.minor laterális széléig) eltávolítása (csak alacsony malignitású, kis tumor esetén)
- **komplett axilláris dissectio:** 10-15 nyirokcsomó (Berg szerinti I-es+II-es+III-as szint, a v.axilláristól caudalisan és a li.costoclavicularistól laterálisan) eltávolítása
- **parasternalis (arteria mammaria interna) nyirokcsomó biopszia:** medialis negyed daganatainál (napjainkban nem végezzük)

Az onkológiai szempontból biztonságos emlőmegtartó műtétek óriási előnye az, hogy nem kell csonkoló műtétnek alávetni a beteget, és a későbbiekben az adjuváns kezeléseket követően rekonstrukciós műtétekre van lehetőség. A betegek szempontjából ez óriási előrelépés, az életminőség nagyfokú javulását teszi lehetővé.

Sentinel nyirokcsomó meghatározás. Napjainkra a sentinel nyirokcsomók meghatározása rutin részévé vált a mindennapi emlődaganat-sebészeti gyakorlatnak. A sentinel-őrszem nyirokcsomó definícióját, előnyeit, technikáját a melanoma fejezetben már részleteztük. Röviden, a sentinel-őrszem nyirokcsomót a sebészek izotópos és/vagy festékes jelölését követően (mely anyagot a műtétet megelőzően fecskendeznek az emlőbimbó környezetébe) a műtét folyamán felkeresik (egyrészt detektorral az izotópot halmozó nyirokcsomót, másrészt vizuálisan a patentkék által megfestett nyirokutakat és őrszemet), majd eltávolítják. Amennyiben a sentinel nyirokcsomó negatív, a magas postoperatív morbiditással járó (seroma képződés, lymphoedema, végtagfájdalom, mozgáskorlátozottság) axilláris blokkdiszekciótól eltekinthetünk. Ha az őrszem pozitív, értelemszerűen (azonnal, illetve halasztva) axilláris blokkdiszekcióra kerül a sor.

Sugárkezelés

Az emlőrakok komplex multidiszciplináris kezelésének nagyon fontos részét képviseli a sugárkezelés. Számos magas szintű evidenciával rendelkező vizsgálat bizonyította be, hogy az adjuváns sugárkezelés növeli a betegek túlélését. A sugárkezelés lokális kezelési forma, célja az emlőszövet-

ben esetlegesen megtalálható, a műtét után visszamarad daganatsejtek elpusztítása. Az esetek túlnyomó többségében adjuváns formában – azaz a műtétet követően – alkalmazzuk, ha a beteg általános állapota nem engedi, vagy nagy kiterjedésű, inoperábilis tumorról van szó, primer sugárkezelés is szóba jön. Ez utóbbit többnyire palliatív kezelésként végezzük. Az irodalomban található hivatkozás a sugárkezelés preoperatív alkalmazására is, bár a primer onkológiai kezelésként a kemoterápia tekinthető standardnak.

Napjainkban számos technikai lehetőség áll rendelkezésre az emlőtumorok sugárkezelésére. A leggyakrabban használt és legelterjedtebb forma a külső sugárforrásból végzett 3D konformális fotonkezelések. A közelterápiát (brachyterápia) kiegészítő (boost), illetve parciális emlőbesugárzás (accelerált partial breast irradiation) keretében végzünk.

Külső sugárkezelés

A modern sugárterápiában az emlőtumoros betegek kezelését nagy energiájú lineáris gyorsítón végezzük. A kezelések kivitelezése során használhatunk konvencionális frakcionálást (50 Gy összdózis 1,8-2 Gy-es napi frakciókban) vagy hipofrakcionált kezelési sémákat is (20x2,25 Gy, 16x2,66 Gy, 13x3,2 Gy).

A kezelések kivitelezésében napjainkra standardá vált a CT alapú 3D tervezés, amennyiben lehetőség van rá ezt kell alkalmazni. Amennyiben indokolt, nyirokrégiók sugárkezelése is megtörténik, az emlőmezőkhöz illetve. Amennyiben indokolt, a teljes emlőbesugárzását követően a tumorágyra további kiegészítő „boost” kezelést adunk.

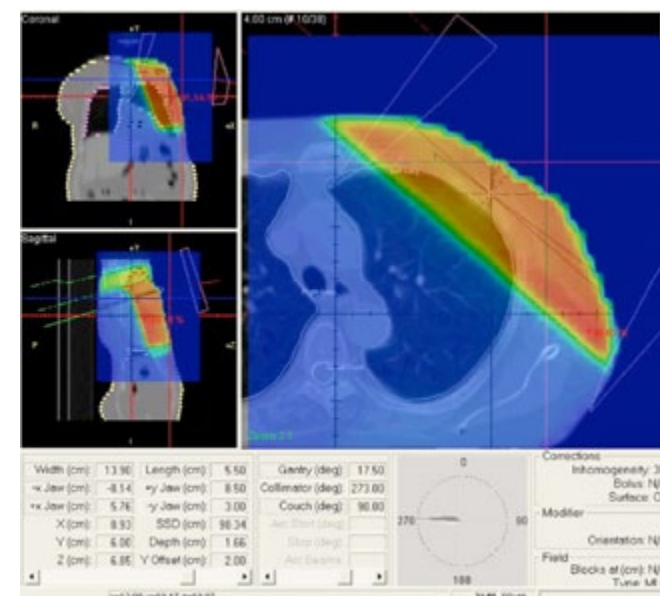
Ennek dózisa 10-16 Gy lehet. A boost kezeléseket végezhetjük külső foton- és elektronbesugárzásokkal, közelterápiával (tűzdeléses) vagy intraoperatív vagy elektronkezelésekkel. A modalitások alkalmazása a rendelkezésre álló technika és tapasztalat függvénye (79, 80).

Mastectomia utáni sugárkezelés. A mastectomia utáni sugárkezelés indikációi a következők:

1. T3-T4 stádium
2. pN2 (≥ 4 pozitív nyirokcsomó)
3. Érintett rezekciós szél

A mastectomia utáni sugárkezelés indikálható ≥3cm-es primer tumor vagy pN1a (1-3 pozitív nyirokcsomók száma) stádium esetén, ha további rizikofaktorok vannak jelen: premenopausa, Gr. 3 betegség, tripla negativitás, ösztrogén-prog receptor negativitás, lymphovascularis invázió, lobuláris carcinoma, multifokáltság (39,40,41,42,43).

A kezelési céltérfogat az operált mellkasfali terület a műtési heggel együtt. A mellkasfalon a műtési heget dróttal jelöljük. A kontúrozás során a céltérfogat határainak definíciójához az ellenoldali emlőt használjuk támaszul. Az alkalmazott összdózis 46–50 Gy, 1,8–2 Gy napi frakciókkal.



8.2. ábra: Mastectomián átesett beteg 3D alapú 2 mezős mellkasfali beugrázsi terve 3 síkú rekonstrukcióval

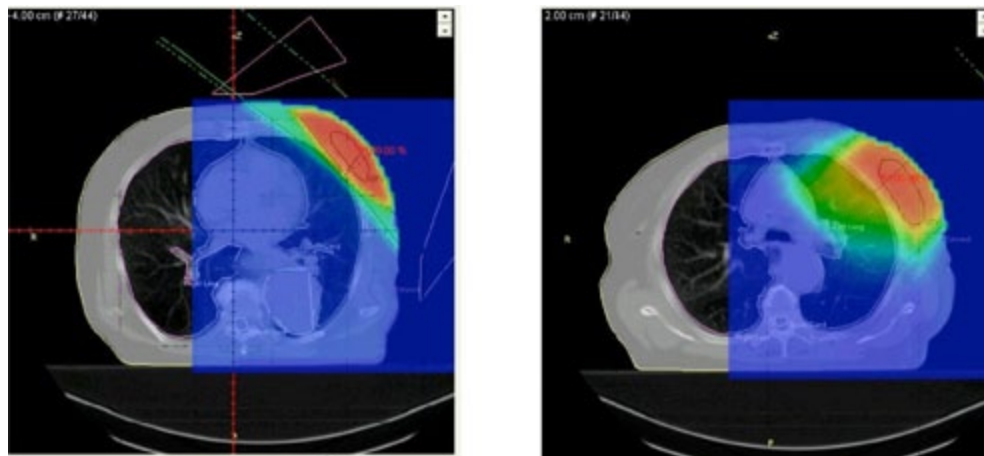
Pozitív, minimális rezekciós szél, bőrinfiltráció vagy mellkasfali izomérintettség esetén 5x2 Gy boost adható a műtési hegre.

Emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelés. Az emlőmegtartó műtétek után adjuváns sugárkezelés adása kötelező. Ebben az esetben a kezelési céltérfogatban szerepelnie kell a teljes maradék emlőállománynak. A hegre és az emlő anatómiai hatáira drótjelölést teszünk.

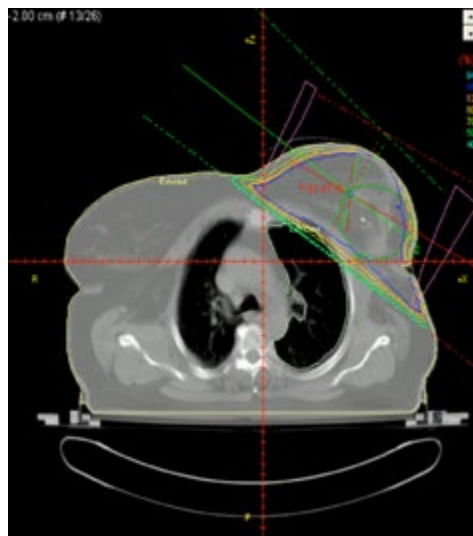
5. videó: Emlőmegtartó műtét utáni tervezéses CT-sorozat. A maradék emlő alsó és felső határa, valamint a hegvonal is jelölve lett. http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_5.avi

A tumorágy definícióját megkönnyíti, ha a műtét során a tumorágyat sebési jelöléssel látják el (sugárfogó klippeket helyeznek a tumorágyba). A tumorágy meghatározása sebési klippek± seroma±parenchyma distorsio alapján történik. A boost kezelést kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektronnal végezzük; nagy méretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál a 3D alapú fotonkezelés, illetve ahol ez elérhető, brachyterápia javasolt.

A szükséges dózis 46–50 Gy, 1,8–2 Gy frakciókban naponta. A tumorágy kiegészítő (boost) dózisa általában 10-16 Gy 2 Gy-es napi frakciókban (rizikofaktorok függvénye) (44,45,46,47,48,49,50,51). DCIS esetén adott boost létjogosultságát klinikai vizsgálatban tesztelik. Hazánkban a korábban említett hypofrakcionálási sémák alkalmazása nem terjedt el.



8.3. ábra: Emlőboost kezelés 2 mezős foton- (bal oldali ábra) illetve dirket elektron- (jobb oldali ábra) besugárzási terve



8.4. ábra: Emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelés 2 mezős technikával. A céltérfogat (PTV) ellátása mellett (kék izodózis vonal) látható, hogy a tüdők terhelése minimalizálható legyen

A kiegészítő sugárdózis (tumoragy boost kezelés) indikációi

Abszolút indikációk:

- mikroszkóposan pozitív sebészi szél (ha reexcisio nem történt, és a tumorsejtek mikroszkóposan jelen vannak a vizsgált mintában)

- közeli sebészi szél (ép szél < 2 mm)
- kiterjedt intraduktális komponens (EIC) ($\geq 20-25\%$)
- 40 évesnél fiatalabb életkor

Relatív indikációk:

- mikroszkóposan ép sebészi szél ≥ 2 mm, de < 5 mm
- nyirokérbetörés van jelen a mintában
- patológiai rosszul differenciált (grade 3) daganat diagnózis
- 40-50 év közötti életkor (52,53,54)

A nyirokrégiók sugárkezelése: axillaris dissectio után: a supraclavicularis, axillaris-supraclavicularis régió besugárzása. A kezelési céltérfogatot a supraclavicularis régió képezi axillaris régióval vagy anélkül. Abban az esetben, ha nem volt nyirokcsomó-érintettség, nem szükséges a nyirokrégiók ellátása. Amennyiben az érintett nyirokcsomók száma 1-3 között (pN1a) van, egyedi mérlegelés szükséges. További rizikótényezők megléte esetén (premenopausa, grade 3 daganat, nyirokér- vérérinvázió megléte, alacsony eltávolított nyirokcsomószám), indokolt a kezelés megadása. Amennyiben adekvát számú nyirokcsomó eltávolítása történt ($\geq 6-10$), a supraclavicularis régió ellátása elégséges.

Amennyiben a patológiai nyirokcsomó status pN2a vagy annál magasabb, vagy inadekvát blokkdiszekció történt, axillaris-supraclavicularis besugárzás szükséges. Kiterjesztett, 3. szintű, pozitív nyirokcsomókat adó blokkdiszekció esetén – az axilla irradiációjának mellőzése mérlegelendő, az elektív supraclavicularis besugárzás megtartása mellett a magas posztoperatív morbiditás miatt (különösen, ha a betegnek már lymphoedemája van).

A besugárzást 3D tevezés alapján végezzük az emlő, illetve a mellkasfal kezelésével párhuzamosan. A leadott dózis megegyezik a mellkasfalra/maradék emlőre leadott dózissal (46-50 Gy, 1,8/2 Gy-es frakciókban). A parasternalis (arteria mammaria interna menti) nyirokcsomók besugárzásának értéke vitatott, mivel sem a teljes túlélést, sem a regionális kontrollt nem javította, egyben a kardiális toxicitást fokozza. Ezért annak rutinszerű sugárterápiás ellátása nem javasolt. Szövettanilag igazolt (őrszem nycs. biopszia) vagy klinikailag egyértelmű parasternalis nyirokcsomó-metasztázis esetén viszont besugárzása javasolt (55,56,57,58,59,60).

APBI (accelerated partial breast irradiation- accelelrált partiális emlőbesugárzás). Az APBI alkalmazása az elmúlt években terjedt el. Az eljárás lényege az, hogy nem a teljes emlőállományt sugárkezeljük, hanem gondosan szelektált esetekben csupán a daganatágy területét kiterjesztett biztonsági zónával. A kisebb kezelt terület miatt a várható mellékhatások előfordulása és súlyossága is alacsonyabb, a kozmetikai eredmények javíthatóak. Megfelelő minőségbiztosítás mellett, válogatott betegcsoportban ígéretes kezelési módszer. Az akcelerált parciális emlőbesugárzás értéke a folyamatban lévő randomizált vizsgálatok eredményeinek függvényében lesz megítélhe-



8.5. ábra: Postoperatív állapot emlőmegtartó műtét után. Láthatóak a tumor határaiba helyezett titán klippek

tő. Végzése kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatban javasolt. Klinikai vizsgálaton kívül egyedi mérlegelés alapján végezhető válogatott betegcsoportban a következő esetekben:

- Nagy méretű emlő, melynek külső besugárzása esetén a várható súlyos mellékhatások kockázata fokozott.
- A beteg az 5-7 hetes külső sugárkezelést vállalni nem tudja, kezelése sem napi bejárással, sem fekvőbetegként nem oldható meg.

Céltérfogat: a tumorágy 1-2 cm-es biztonsági zónával.

Az APBI mind külső, mind közelterápiás eljárásokkal megvalósítható. A leghosszabb követési idő jelenleg a frakcionált HDR technikával áll rendelkezésünkre (OOI). A céltérfogat meghatározása tumorágy-jelölések (klippek) ± seroma ± parenchyma distorsio jelenléte alapján történik. A kezelés mindenképpen CT alapú 3D besugárzástervezést igényel.

Az egyedüli brachyterápia klinikai feltételei:

- preoperatív mammográfián egygócú daganat
- 40 éves kor
- mikroszkóposan ép sebészi szél ≥ 2 mm
- primer tumor mérete ≤ 3 cm
- EIC negativitás
- nem lobularis carcinoma
- pN0-1mi (mikrometasztázis) vagy pN0(sn) (negatív őrszem nyirokcsomó) axillaris státusz-
- emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok

DCIS (pTis) esetén egyedüli tumorágy-besugárzás kontraindikációt jelent. LDR vagy PDR technikával 45-50 Gy, HDR besugárzással ezzel biológiai azonos dózis adandó. A frakcionálási sémák változatosak: 7 x 4,3-5,2 Gy, 8 x 4 Gy, 10 x 3,4 Gy stb. (61,62,63).

Brachyterápia

Az emlőtumorok közelterápiás kezelésének hazánkban nagy hagyományai vannak.

Indikáció:

- boost kezelés
- ABPI
- recidívák salvage kezelése

Interstitialis kezelést végzünk, azaz a sugárzó forrást szövetekbe helyezett katétereken át juttatjuk a céltérfogatba. A beavatkozásra többnyire a külső sugárkezelést követően kerül sor, de lehetőség van intraoperatív katéterbehelyezésre is (salvage RT). Napjainkban nagyrészt CT vezérelten és tervezetten történnek a beavatkozások.

Sugárkezelés mellékhatásai

A mellékhatásokat felosztjuk akut (a kezelés alatt, illetve azt követően pár héten belül jelentkező), illetve késői (90 nap után megjelenő) mellékhatásokra.

Akut mellékhatások:

- Leggyakrabban jelentkező akut mellékhatás a radiodermatitis. Legenyhébb formájában bőrpír, fájdalom jelentkező, súlyosabb esetben a felhám leválhat és nedvezdő radiodermatitis jelentkezik a betegnél. Kezelése tüneti szerekkel (hidratáló, gyulladáscsökkentő krémek, nedvezdő elváltozás esetén gyulladáscsökkentő, fertőtlenítő, szárító hatású krémek, fájdalomcsillapítók stb.) történik.

Ritkábban jelentkező:

- A pneumonitis, mely tüneteket az esetek kevesebb, mint 3%-ában ad.
- Az oesophagitis, nyeléskor gombóc-, diszkomfortérzéssel, fájdalommal. Régióális besugárzáskor jelentkezhet.

Késői mellékhatások

- Az emlőállomány különböző fokú fibrózisa.
- Mellkasfal szöveteinek késői radionekrózisa, elhalása (ritka esemény).
- Atrophia, teleangiectasia A bőr pigmentációjának megváltozása (hipo- vagy hiperpigmentáció).

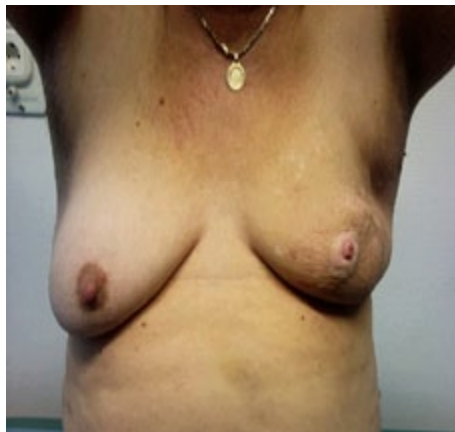
- Lymphoedema, mely érintheti a mellét, illetve a kar területét is. A lymphoedema kialakulása multifaktoriális, elsősorban a következő tényezőktől függ: nyirokcsomó disszekció típusa, eltávolított nyirokcsomók száma, érintett nyirokcsomók száma, kemoterápia, axilláris-supraclaviculáris besugárzás.
- Bal oldali tumorok kezelését követően kialakuló kései cardiovascularis események.
- Hypothyreosis (supraclavicularis besugárzásnál).



8.6. ábra: Emlő-sugárkezelés alatt az axillaris áthajlásban keletkezett Grade II dermatitis képe



8.7. ábra: Axillában jelentkezett teleangiectasia képe



8.8. ábra: Sugárkezelést követően jelentkező kései fibrózis, az emlő állományának tömörödése. Látható a két emlő közti aszimmetria

Sugárkezelés szerepe a mellrák távoli metastasisainak kezelésében

Tüneti kezelést panaszt okozó (fájdalom, vérzés, neurológiai tünetek stb.) inoperábilis, incurabilis lokoregionális betegség, valamint távoli metastasisok (agy, csont stb.) esetén végzünk. Palliatív radioterápia esetén hipofrakcionált kezelésre törekszünk:

- teljes agyi irradiáció 10x3 Gy, 5x4 Gy (sztereotaxiás besugárzás válogatott esetekben szóba jöhet ld. speciális besugárzási technikák)
- csontmetastasis: 5x4 Gy, 1-2x 8Gy
- lokoregionális betegség: 10x3 Gy, 5x4 Gy, 4-6x6 Gy (1 frakció/hét)

A palliatív sugárkezelést mind 2D, mind 3D tervezés alapján végezhetjük.

Kemoterápia

A korábban említett sebészi és sugárkezelés az emlődaganat lokális kezelési formái. Az emlőrák felfedezésekor már számolni kell azzal a kockázattal, hogy a betegség már a szervezetben a keringési rendszeren keresztül máshol is jelen lehet. Amennyiben indokolt és szükséges, kemoterápia adására kerül sor. A kemoterápia lényege a cytotoxikus hatás. A daganatsejtek gyorsabban osztódnak, mint a normális sejtek, így érzékenyebbek a kezelésre. A hatásmechanizmusuk a különböző kemoterápiás szereknek más és más, általában kombinációkban használják a betegség kezelésében (64).

Adjuváns kemoterápia

A műtétet követően, amennyiben szükséges, a betegek adjuváns kemoterápiában részesülnek az esetleges távoli micrometastasisok leküzdése érdekében. Azt, hogy mikor, melyik beteg részesül kemoterápiában nemzetközi konszenzusok alapján határozzuk meg. Korai emlőrák esetén a 2005-ben kiadott St. Galleni emlőkonszenzus konferencia 3 rizikócsoporthoz különböztette meg:

- **Alacsony kockázat** esetén (≤ 2 cm-es tumorméret, alacsony grádusú daganat, 35 évesnél nem fiatalabb életkor, HER-2 negatív, node negatív betegnél és hormonreceptor pozitív) általában hormonterápia ajánlható (ha nincs ellenjavallata). Ebben a betegcsoportban nem ajánlott kemoterápia adása.
- **Közepes kockázat** fennálltakor, ha a tumor endokrin rezisztens, kemoterápia (\pm biológiai terápia). Bizonytalan endokrin érzékenység esetén hormonterápiát és endokrin kezelést kell adni, endokrin érzékeny esetben elegendő lehet a hormonkezelés önmagában is.
- **Nagy kockázat** esetén (≥ 4 nyirokcsomóban áttét, vagy 1-3 nyirokcsomóáttét és HER-2 pozitívítás) kemoterápia feltétlen javasolt, (kivéve 70 éves életkor felett, amikor hormon-

receptor negatív esetben individualizált terápia ajánlható). A kemoterápiát endokrin érzékeny és bizonytalan endokrin érzékenységű esetekben hormonterápiával kell kiegészíteni (amennyiben hormonreceptro pozitív a beteg).

Az előrehaladott stádiumban lévő betegeknél mindenképpen szóba jön kemoterápia, vagy neoadjuváns (lásd lent) vagy adjuváns formában.

Neoadjuváns kemoterápia

Lokoregionálisan előrehaladott betegség esetén szóba jön a műtétet megelőzően neoadjuváns kemoterápia alkalmazása. A kezelés célja az, hogy a műtétet megelőzően adott kemoterápiával a daganat méretét csökkentsük, „downstaginget” érjünk el. Ez által az esetlegesen inoperábilis betegségek operálhatóvá válnak, illetve eleve nagy radikálisú műtét helyett az emlő megtartására kerülhet sor és a beteg gyorsan szisztémás ellátásban részesül.

Leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek

Az emlőtumoros betegek kezelésben alkalmazott kemoterápiás szereket legtöbb esetben kombinálva alkalmazzák. A lentiekben a leggyakrabban használt szereket ismertetjük.

Anthracyclinek. A legelterjedtebb anthracyclin sémák: AC, FAC, FEC, EC (5FU, cyclophosphamid stb). Általában 4-6 ciklusban részesülnek a betegek a komplex kezelés részeként.

Taxánok. A taxánokat eredetileg az ováriumcarcinomák kezelésében alkalmazták, napjainkban az indikációs kör egyre szélesebb. Eredetileg az előrehaladott emlőrakok második vonalbeli kezelésében alkalmazták, azonban a kedvező eredmények hatására napjainkban már első választható kezelési forma mind mono-, mind kombinált terápiában. Napjainkban széles körben alkalmazzák az emlőtumoros betegek kezelésében.

Egyéb szerek. Metotrexate, gemcitabine stb. Általában az adjuvánsan, illetve első vonalban alkalmazott szerek sikertelensége esetén alkalmazzák.

Trastuzumab. HER-2 receptor **overexpressziót** mutató nagy kockázatú betegeknél széles körben alkalmazzuk. Napjainkban a HER-2 pozitív betegeknél HER-2 receptor-ellenes humanizált monoklonális antitesttel (trastuzumab, Herceptin) végzett immunterápiát is kell adnunk taxánkezeléssel kombinálva vagy monoterápiaként. Az alkalmazott kombinációk változatosak lehetnek (65,66,67,68,69,70).

Leggyakoribb kemoterápiás mellékhatások

A kemoterápiás kezelések mellékhatásai változatosak lehetnek, súlyosságuk függ az alkalmazott kemoterápiás szerektől, az alkalmazott dózistól, a gyógyszer adásának módjától, valamint a beteg

egyéni érzékenységtől. Általánosságban elmondható, hogy leginkább a gyorsan osztódó normális sejtekre (gonádok, csontvelő, emésztőrendszer, hajhagymák) van nagyobb hatása a kezelésnek. A mellékhatások ennek megfelelőek:

- Az egyik leggyakoribb mellékhatás a myelosuppressio, mely leukopéniát, anémiát, thrombocytopeniát okoz.
- Alopecia, a haj kihullása (revezíbilis folyamat).
- Ovariumabláció, korai menopausa kialakulása.
- Cardiotoxicitás (anthracyclin származékok).
- Neurotoxicitás (vincristine).

Hormonterápia

Ismert, hogy az emlődaganatok nagy része hormonérzékeny elváltozás, így napjainkban a hormonterápia (pontosabban antihormon kezelések, hiszen a hormonmediált működés felfüggesztéséről van szó különböző támadáspontú szerekekkel, részleteket lásd lent) vált az emlődaganatok kezelésben az egyik alapvető kezelési modalitássá. A hormonterápia hatásmechanizmusa különböző lehet, attól függően, hogy melyik ponton avatkozik be a szervezetben:

- OEstrogén receptor blokádn
- LH-RH analógok (luteinizáló hormon termelésének blokádn)
- Ováriumabláció (sebészeti, sugárterápia)
- Aromatáz enzim blokkolása

A hormonkezelés megkezdése előtt elengedhetetlen a tumor hormonreceptorainak meghatározása (oestrogén, progesteron receptorok). Amennyiben a beteg hormonreceptor negatív, nem alkalmazható antihormon kezelés.

Azok a betegek, akik premenopausalis korban vannak, LHRH analóg adásában is részesülnek, mely szerek felfüggesztik az ovárium működését, ezáltal az ovarialis oestrogén szintézist is. A postmenopausalis korú betegeknél erre nincs szükség, náluk a periférián ható szerek az elsődlegesek.

Leggyakrabban alkalmazott szerek

Antioestrogének. Az antioestrogének a receptorokhoz kötődve antagonistá hatással mintegy kiszorítják a hormont a receptorról, így akadályozva meg hatását. A legszélesebb körben alkalmazott készítmény a Tamoxifen. Hatásosságát számos esetben igazolták, általában 5 évig javasolják szedését. Napjainkban szerepét egyre inkább az aromatáz inhibitorok veszik át (71).

LH-RH analógok. Korábban a legfőbb endogén oestrogén forrásnak számító ovárium működését sebészeti úton, illetve sugárkezeléssel függesztették fel. Napjainkban a gyógyszeres ováriumablációt alkalmazzuk. Az LH-RH analógok az agyalapi mirigyhez kötődve a folliculus stimuláló

hormon és a luteinizáló hormon szintézist csökkentik, így elmarad az ovárium stimulusa, nem termelődik oestrogén. Ezen szerek alkalmazása elhúzódó hatású – depot injectiók formájában történik (72).

Aromatáz inhibitorok. Az aromatáz enzim felelős az androgének oestrogénné átalakításáért. Ez az enzim egy P450 izoenzim, mely premenopausalis korban leginkább az ováriumokban, postmenopausalis korban a zsír-, izom-, máj- és bőrszövetben található meg. Az emlődagánatok közel 70%-ában ugyancsak jelen van ez az enzim. Az aromatáz inhibitorok ennek az enzimnek a működését függesztik fel, ezzel csökkentve a szérumban az oestrogénszintet. Alapvetően két nagy csoportjukat különböztetjük meg: a steroid (exemestane) és a non-steroid (anastrozole, letrozole) aromatáz inhibitorokat. A non-steroid szerek reverzibilis, míg a steroid szerek irreverzibilis módon kötődnek az enzimhez. (73,74)

Oestrogén-receptor downregulátorok. Tisztán antagonistá hatású szerek (fulvestran), a célsejteken lévő oestrogén receptorokat „támadják meg” a célsejteken, ezáltal lehetetlenné téve az oestrogén hatás kialakulását. Havi egyszer izomba adott injekció formájában alkalmazzák olyan hormon pozitív betegeknél, akiknél a hagyományos antioestrogén terápia már nem hatásos, betegségük amelllett progresszív.

Progestinek. Hasonló eredménnyel alkalmazható szerek (megestrol acetate, medroxyprogesterone), mint az antioestrogének, azonban steroid természetű gyógyszerek, a betegek nehezebben tolerálják adásukat. Általában második-harmadik választás a kezelésben.

Betegkövetés

Az emlőtumoros betegek követése, kontrollja nagyon fontos feladat, gondosan szabályozott protokoll alapján végzendő el.

Az ellenőrzések gyakorisága a műtét után:

- 5 évig 3 havonta,
- 5 és 10 év között félévente,
- 10 év után évente.

Az ellenőrzések során elvégzendő vizsgálatok

- Fizikális vizsgálat (megjegyzendő, hogy az emlők önvizsgálatát folyamatosan kell végezteni a betegeknél).
- mammográfia, emlő UH-vizsgálat. Emlőmegtartó vagy rekonstrukciós műtét után az operált emlő komplex képalkotói vizsgálata a műtét után 6 hónappal (baseline), majd 2-3 éven át 6 havonta, utána évente javasolt.
- Protetizált betegeknél az alapvető követési vizsgálatra az emlő-UH alkalmazandó. Az emlő-

MR minden bizonytalan esetben alkalmazandó recidíva gyanújakor). Bármilyen gyanús, látható vagy tapintható eltérést a nem operált emlőnek megfelelő protokollal kell kivizsgálni, azaz célzott mintavétel végzendő.

- Mellkas és hasi státusz tisztázására rutinszerűen mellkas-RTG, hasi UH- (korai stádium), illetve CT-vizsgálat ajánlott.
- Teljes test információ PET CT-vizsgálattal kontrollálható
- Csontizotóp-vizsgálat előrehaladott stádiumban rutinszerűen végzendő, korai stádiumú betegeknél klinikai gyanú esetén.

Ajánlott irodalom

Kásler Miklós (szerk.). *Az onkológia irányelvei*. B+V Lap és Könyvkiadó Kft. 2001

Németh György (szerk.). *Sugárterápia*. Springer Tudományos Kiadó Kft. 2001.

Nagykálnai Tamás: *Az emlőrák endokrin kezelése*. Magyar Könyvklub Rt, Springer Tudományos Kiadó. 2003.

Carlos A. Perez: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2004. NET: www.breastcancersource.com

Felhasznált irodalom

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA: A Cancer Journal Clinicians 2011.
2. Siegel R. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236.
4. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151.
5. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
6. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-2406.
7. Rebbeck TR, Domchek SM. Variation in breast cancer risk in BRCA 1 and BRCA 2 carriers. *Breast Cancer Res* 2008;10:108-108.
8. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31.
9. Yahaol J, Petrek JA, Biddinger PW, et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1674-1681.
10. Armstrong K, Moye E, Williams S, et al. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-526.
11. Buist DSM, Porter PL, Lehman C, et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-1440.

12. Fletcher SW., Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2004;96:1432-1440.
13. Gotzsche PC., Nielsen M. *Screening for breast cancer with mammography*. Cochrane Database Syst Rev 2006.
14. Moss SM., Cuckle H., Evans A., et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow up: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-2060.
15. van Schoor G., Broeders MJM, Paap E., et al. A rationale for starting breast cancer screening under age 50. *Ann Oncol* 2008;19:1208-1209.
16. Esserman L. Integration of Imaging into the Management of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1601-1602.
17. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology* (Wilkinson Park) 2005;19:159-169.
18. Houssami N., Ciatto S., Macaskill P., et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258.
19. Leach MO., Boggis CR., Dixon AK., et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARBIS). *Lancet* 2005;365:1769-1778.
20. Beveres TB. Ultrasound for the screening of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2008;10:527-528.
21. Berg WA., Blume JD., Cormack JB., et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163.
22. Buchberger W., DeKoekoek-Doll P., Springer P., et al. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:921-927.
23. Pisano ED., Fajardo LL., Caudry DJ., et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology* 2001;219:785-792.
24. Yeow KM., Lo YF., Wang CS., et al. Ultrasound-guided core needle biopsy as an initial diagnostic test for palpable breast masses. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1313-1317.
25. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99:853-859.
26. Puglisi F., Follador A., Minisini AM., et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266.
27. Carr CE., Conant EF., Rosen MA., et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24: Abstract 530.
28. Khan QJ., O'Dea AP., Dusing R. Integrated FDG-PET/CT for initial staging of breast cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18): Abstract 558.
29. Kumar R., Chauhan A., Zhuang H., et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267-274.
30. White J., Morrow M., Moughan J., et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:893-904.
31. Wilkinson NW., Shahryarnejad A., Winston JS., et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg* 2003;196:38-43.
32. Allred DC., Carlson RW., Berry DA., et al. NCCN task force report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:Suppl 6:1-1.

33. Hammond MEH., Hayes DF., Dowset M., et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-2795.
34. Edge SB. Byrd DR., Compton CC., et al. Eds. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition*. New York: Springer; 2010.
35. Wang S., Saboorian MH., Frenkel E., et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol* 2000;53:374-381.
36. Dybdal N., Leibermmann G., Anderson S., et al. Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:3-11.
37. Paik S., Bryant J., Ta-Chiu E., et al. Real-world performance of HER2 testing- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:852-854.
38. Paik S., Tan-Chiu E., Brynat J., et al. Successful quality assurance program for HER2 testing into the NSABP trial for Herceptin (abstract). *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl): Abstract S31.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
40. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545.
41. Overgaard M., Hansen PS., Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 1997;337:949-955.
42. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
43. Fodor J., Polgár Cs., Major T., et al.: Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation: The significance of tumour size. *Strahlenther Onkol*, 2003;179:197-202.
44. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: a 90-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 2000;141:1551-1555.
45. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
46. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-121.
47. Fisher B, Anderson S, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-1241.
48. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-1232.
49. Whelan TJ, Julian J et al: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1220-9.

50. Carlson RW, Brown E et al: NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Mar;4 Suppl 1:S1-26. Review.
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
52. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387.
53. Polgár Cs., Fodor J., Orosz Zs., Major T., Takácsi-Nagy Z., Mangel L., Sulyok Z., Somogyi A., Kásler M., Németh Gy.: Electron and high dose rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: First results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*, 2002;178:615-623.
54. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.: Role of a 10-Gy boost in conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
55. Fodor J, Polgár Cs., Péley G., et al.: Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések. *Orv Hetil* 2001;142:1941-1950.
56. Fodor J., Major T., Tóth J., et al.: Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;44:281-287.
57. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, et al.: The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1069-1076.
58. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al.: Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: Regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56-658-670.
59. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al.: Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388.
60. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al.: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or Radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.
61. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1173-1181.
62. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1993-2001.
63. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1205-1211.
64. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365(9472):1687-1717, 2005.
65. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
66. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8:1073-1079.

67. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23(16):3686-3696, 2005.
68. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J et al: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:36a, 2002.
69. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354(8):809-820, 2006.
70. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352(22):2302-2313, 2005.
71. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
72. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343
73. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131.
74. Dowsett SI. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IM-PACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:56.
75. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1593-1597.
76. Rosselli Del Turco M., Palli D., Cradiddi A., et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271:1593-1597.
77. Smith TJ, Davidson NE., Schapira DV., et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080.1082.
78. Bast RC., Ravdin P., Hayes DF., et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878.
79. Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, Glavak Cs, Antal G, Bogner P, Horvath A, Repa I. Comparison of photon with electron boost in treatment of early stage breast cancer *Pathology Oncology Research*. 2008;14(2):193-7.
80. Kovacs A, Lakosi F, Liposits G, Toller G, Hadjiev J, Vandulek Cs, Walter N, Glavak Cs, Antal G, Horvath A, Repa I, Bogner P. 3-D conformal photon boost in the treatment of early stage breast cancer: four year follow up results. *Pathol Oncol Res*. 2011 Mar;17(1):17-23. Epub 2010 Apr 11.

9. NŐGYÓGYÁSZATI (GENITÁLIS) DAGANATOK

A szeméremtest (vulva) daganatai

A vulva a mons pubisből, a nagyajkából, a kisajkából, a clitorisból, a hátsó commissurából, a vestibulum vaginae-ből és számos mirigyből, pl. Bartholin-mirigyekből áll.

A női külső nemi szervek, vulva

A vulva invazív carcinomája viszonylag ritka, az összes nőgyógyászati daganatok mindössze 3-4%-át képezi. A betegek átlagéletkora 65 és 70 év között van, a betegség leggyakrabban 70 év felett fordul elő. Kialakulásában számos tényező szerepet játszhat, mint például, a rossz személyes higiéné, a dohányzás, a promiskuitás és az ezzel kapcsolatos nemi úton terjedő betegségek, mint a condyloma, a herpes genitalis, valamint a HPV-fertőzés.

Szövettanilag a vulvacarcinoma 90%-a laphámrák.

Az invazív daganat megelőző állapotai a vulva intraepithelialis neoplasia (VIN), és az in situ carcinoma.

- VIN I. – enyhe dysplasia
- VIN II. – közepes dysplasia.
- VIN III. – súlyos dysplasia
- In situ carcinoma

A vulva laphámtumorai 70%-ban a nagy- és kisajkából indulnak ki. A vulvacarcinoma lokálisan a szomszédos szervek, a vagina, húgycső, a végbélnyílás és a medencecsontok felé terjedhet. A nyirokáttek elsődlegesen az inguinális, majd a kismedencei nyirokcsomókban jelentkeznek. A távoli áttétek kialakulása relatíve ritka, nagyon előrehaladott stádiumban látható, leggyakrabban a tüdő, máj és csont érintettséggel.

Tünetek. A betegek 50%-ának nincsen jelentős panasza. Az elsőként jelentkező tünet leggyakrabban a viszketés, illetve előrehaladott állapotban az csípő, égő jellegű fájdalom, vérzés, valamint az inguinálisan megnagyobbodott nyirokcsomók.

Diagnózis. Részletes anamnézis és gondos fizikális vizsgálat szükséges, mely magában foglalja a bimanuális kismedencei vizsgálatot és a nyirokrégiók tapintását, majd ezt követően a szövettani mintavételt.

Invasív carcinoma esetén rutin laboratóriumi, valamint diagnosztikus képalkotó vizsgálatok, UH, CT és MR szükségesek. Környezeti infiltráció esetén kiegészítő vizsgálatok, mint rectoszkópia, cisztoszkópia, valamint csontszcintigráfia elvégzése is javasolt.

Stádiummeghatározás: FIGO- és TNM-beosztás. A vulvadaganatok stádiumbeosztása (FIGO 2009 alapján)

- I. A daganat csak a szeméremtestre korlátozódik
- IA Legnagyobb átmérő ≤ 2 cm, mélybe terjedés ≤ 1 mm, N-
- IB Legnagyobb átmérő ≥ 2 cm, mélybe terjedés ≥ 1 mm, N-
- II. Bármely nagyságú daganat, mely a hüvelyre/húgycsőre/anusra terjed, N-
- III. Bármely nagyságú daganat ingunalis nyirokcsomóáttéttel
- IIIA 1 nyirokcsomó áttét ≥ 5 mm, vagy 1-2 nyirokcsomóáttét ≤ 5 mm
- IIIB 2 vagy több nyirokcsomóáttét ≤ 5 mm vagy 3 vagy több nyirokcsomóáttét ≤ 5 mm
- IIIC Nyirokcsomó-áttörés, környezetbe való terjedés
- IV Hüvely vagy az urethra felső kétharmadára terjedő daganat, vagy távoli áttét
- IV/A Húgycső/hüvely felső harmadára terjedés, vagy húgyhólyag/végbélnyálkahártyára terjedés, kismedencei csontos képletekhez kötöttség vagy fixált, vagy kifehélyesedett regionális nyirokcsomóáttétek
- IV/B Távoli áttét

Prognosztikai tényezők. A primer tumor szempontjából a legfontosabb tényezők a tumor átmérője, vastagsága, az invázió mértéke, valamint a nyirokcsomóáttét megléte vagy hiánya.

Kezelése. A vulvacarcinoma kezelése alapvetően sebészi. Operábilis vulvatumor esetén, amennyiben a szerv- és funkciómegtartásnak nincs akadálya, az elsődleges kezelés a műtét. Az inguina ellátásában is a sebészi kezelés tűnik előnyösebbnek.

A környezetre terjedés (vagina, anus, urethra, medencecsontok) is gyakran korlátozza a primer sebészi beavatkozást, radikalitást. Az egyetlen, kismedencei nyirokcsomó-disszekciót kismedencei irradiációval összehasonlítható randomizált vizsgálat hosszú távú eredményei megjelentek, melyek továbbra is megerősítik a kismedencei irradiáció mint standard ellátás szerepét pozitív inguinális nyirokcsomómetastasisok esetén.

Sugárterápia. Preoperatív RT/KRT: Célja az inoperábilis daganat méretének csökkentése, sebészi radikalitás elősegítése. A céltérfogat magában foglalja a kismedencét, az inguinális nyirokcsomókat, valamint a vulvát. Dózis 45-50 Gy. A napi frakció 1,8 Gy.

- Postoperatív RT: bizonytalan, pozitív resectió szél, vagy nyirokcsomóáttét esetén. Céltérfogat a műtét utáni kórszöveti eredménytől függ. A sugár dózis 50,4 Gy, 1,8 Gy/frak-

ció, hetente 5 frakció. A sugárkezelés megkezdése előtt CT-alapú besugárzástervezés és szimuláció szükséges. Amennyiben maradék tumor van HDR-AL kezelés is alkalmazható perinealis implantatum segítségével, 10-12 Gy összdózisban.

- Definitív RT/KRT: amennyiben a beteg valamilyen okból inoperábilis (cardialis státusz, nem altatható, társbetegségek), definitív sugárkezelést alkalmazunk. Nyirokrégiókat pozitívítás esetén definitív céllal, negatívítás esetén elektív céllal kezeljük. Dózisok: 60-66 Gy a primer tumorra, 54-60 Gy az inguinakra, 45-50 Gy a kismedencei nyirokcsomólánra.
- Palliatív RT: indikációja a panaszok és tünetek csökkentése, összdózist a beteg általános állapota határozza meg (30-50 Gy).

Primeren inoperabilis, illetve csak jelentős funkcióvesztéssel rezekálható esetekben preoperatív teleterápia alkalmazható 3D tervezetten, elektron- vagy fotonbesugárzás, 1,8 Gy napi frakciókban 45-50 Gy összdózisig. KRT esetén, szimultán heti Cis alapú kemoterápia, 4-5 ciklus a standard protokoll. A sugárterápiás céltér fogat a kismedencei és az inquinalis nyirokláncot is magában foglalja. A ritkán előforduló, bizonyítottan csak helyileg előrehaladott vulvatumor önálló, vagy külső RT-val kombinált, tűzdeléses brachyterápiával (BT) is hozható operálható állapotba. Az önálló vagy kombinált kezelés dózisaik individuálisan, az anatómiai és a technikai lehetőségektől kerülnek meghatározásra. A biológiai equivalens összdózis nem haladhatja túl a 60 Gy-t.

Primer műtétet követően magas a lokális recidívák aránya, amennyiben az ép sebési szél 5 mm alatti, vagy nem is haladt az épben. Postoperatív besugárzás indikált, figyelembe véve a mélységi terjedést, a differenciáltsági fokot és a lymphovascularis terjedés jelenlétét.

Postoperatív RT alkalmazandó továbbá, amennyiben 3-nál több pozitív inquinalis nyirokcsomót találtak, vagy mindkét oldal érintettnek bizonyult, Abszolút indikációt képeznek azok az esetek is, amikor inquinalis dissectio nem történt, de a primer tumor nyirokér invasiót mutatott. A postoperatív teleterápia technikája és dozírozása a preoperatívéhoz hasonló, de a kétes radikalitású térfogatokra szűkítve + 10-15 Gy kiegészítő irradiáció, ún. „boost” adandó.

Kezelési stratégia. Eleve inoperabilis vulvatumor esetén az elsődleges ellátás a sugárterápia. Ha a beteg általános állapota megengedi, kemoterápiás kezeléssel kombinálható.

Amennyiben a bevezetett kezelés hatására a daganat nagyfokú regressziót mutat, műtétet lehet végezni, ha nem, a kezelés maximális dózisig (60-66 Gy) kiegészíthető. A környező rizikószervek (hólyag, urethra, anus, vagina) sugárkárosítása nélkül ekkora dózist gyakran csak a foton teleterápia és a tűzdeléses brachyterápiás boost kombinált alkalmazásával lehet biztosítani. Abban az esetben a biológiai equivalens összdózis 70 Gy-ig kiegészíthető. Csak radikális sugárterápiával 40-50%-os öt éves túlélés érhető el. Kombinált műtéti és sugaras kezelés az összes stádiumra vonatkozóan 70-80% közötti 5 éves túlélést biztosít.

Mellékhatások. Az általános részben leírtakon kívül, az anatómiai viszonyoktól, a kezelés típusától (RT, KRT, RT+BT) és természetesen a leadott dózistól függően az individuális sugárérzékenységnek megfelelően heveny és késői mellékhatások alakulhatnak. A bőr desquamatiója, a nyálkahártya gyulladása, cystitis, ritkán a húgycső szűkülete, valamint bélgörcs, hasmenés, teljes dózis leadása után pedig proctitis is előfordulhat. További mellékhatásként jelentkezhet alsó végtagi odema, necrosis, fistulaképződés, hüvelyhegyesedés, femurfej necrosis és fertőzés.

Eredmények (5 éves túlélés mellett)

- Csak radikális műtét esetén a gyógyulási arány 60-70%.
- Definitív, nagy dózisú sugárkezelés esetén a túlélés 40-50%-os.
- Palliatív sugárkezelés esetén a túlélés 10-20%-os.

A hüvely (vagina) daganatai

Az elsődleges hüvelytumor nagyon ritka, a nőgyógyászati daganatok mindössze 1-2%-át teszik ki, nagyon gyakran alakul ki azonban másodlagos tumorként. Elsődleges daganatként általában időskorban, 60 év felett jelentkezik, keletkezési mechanizmusai ma még nem tisztázottak egyértelműen.

Szövettan. Az invazív rák megelőző állapotai itt is megfigyelhetők. Vagina intraepithelialis neoplasia elnevezéssel:

- VAIN I. – enyhe fokú dysplasia mely megfelel a LSIL-nek, vagy SIL I.-nek.
- VAIN II. – közepes fokú dysplasia = HSIL = SIL II.
- VAIN III. – súlyos fokú dysplasia = HSIL = SIL II.
- In situ carcinoma.

Invazív daganatok közül szövettanilag a leggyakoribb primer hüvelyi daganat a laphámrák (85-95%), de előfordulhat verrucosus carcinoma, adenocarcinoma, extrém ritkán még melanoma malignum is.

Tünetek. Első tünete a kontaktvérzés, később a fájdalom, a vizelet és széklet panaszok megjelenése.

Diagnózis. Alapja a fizikális vizsgálat, hüvelytükrözés, a biopsia, valamint hüvelyi UH, CT, MR és cisztoszkópia.

Stádiummeghatározás. A FIGO 2009 rendszer használata terjedt el

- I. A daganat a mucosara terjed.
- II. Submucosara terjedés, de a daganat a medencefalat nem éri el.
- III. Medencefalig érő infiltráció.
- IVA. A daganat a környező szervekre terjed, vagy egyoldali inguinális nyirokcsomóáttét.
- IVB. Távoli áttétet ad, vagy kétoldali lágyéki nyirokcsomóáttét.

Kezelése. A hüvelyi daganatok kezelési stratégiájában meghatározó szerepe van a stádiumbeosztáson kívül a tumor vaginán belüli elhelyezkedése (felső harmad, alsó harmad). Tekintettel, hogy a hüvelydaganatok zöme sugárterápiára jól reagál, és, hogy radikális műtét (csak felső harmad tumoroknál) súlyos életminőség-romlás nélkül nem realizálható, ezért a sugárterápia kiemelt szerepet kap a mai napig a hüvelydaganatok kezelésében.

Postoperatív sugárkezelés: ennél a ritka indikációnál a célterület magában foglalja a nyirokregiókat és a tumorágyat 50 Gy-ig lineáris gyorsítón fotonbesugárással, mely kiegészíthető további 10 Gy boosttal a tumorágyra.

Definitív RT/KT: 40-45 Gy külső sugárkezelés lineáris gyorsítón fotonbesugárással a primer tumorra, valamint az inguinális és kismedencei nyirokcsomókra, majd hüvelyi BT (intracavitalis és/vagy interstitialis) 4x 7 Gy ösdózisban a makroszkópos reziduumba figyelembe véve annak korábbi kiterjedését. Kizárólag azokban a központokban végezhető el a kezelés, ahol adottak a technikai lehetőségek és rutinszerűen alkalmazzák az MR-asszisztált/vezérelt beavatkozást és tervezést.

Palliatív sugárkezelés: individuális a dozírozás (10x3Gy, 5x4-5,5 Gy, 1-2x8Gy), melyet a daganat kiterjedtsége, a beteg általános állapota és a legfőbb panaszok határoznak meg, pl. vérzés, fájdalom.

Mellékhatások. Helyi nyálkahártya-gyulladás, illetve lokalizációtól függően vizeleti és székelési panaszok jelentkezhetnek. Az esetek 60-75%-ában késői sugárreakció jeleként a hüvelyfalak kezdődő összetapadása, substenosis alakul ki. Ritkán, teljes stenosis, esetleg, az urethrayílás környezetének hegesedése fordulhat elő.

Eredmények (5 éves túlélési adatok mellett)

- korai stádiumban kuratív
- I. stádiumban 70-80%-os túlélés
- II. stádiumban 40-50%-os túlélés
- III. stádiumban 5-15%-os túlélés
- IV. stádiumban kemoterápiával kombinálva, csak tüneti hatása van.

Méhnyakrák (carcinoma cervicis uteri)

A méhnyakrák a nők körében még mindig az egyik leggyakrabban előforduló ráktípus az egész világon, amely az összes női rosszindulatú daganatok 6%-át teszi ki. Az Egyesült Államokban a Nemzeti Rákregiszter Intézet becslése szerint 2007-ben 11 150 újonnan felfedezett méhnyakrákos betegre és 3 670 méhnyakdaganat okozta halálesetre kell számítani. Világszerte várhatóan 473 000 új megbetegedéssel kell számolni évente. Ez a tumorfajta a női rákhalálozás második leggyakoribb oka az egész világon, és évente nagyjából 253 000 halálesetért felelős, ami az összes méhnyakrákos nő több mint 50%-át érinti. Az Európa Unió államaiban ez a két szám 34 300, illetve 16 200, de míg Nyugat-Európában a nők körében a mortalitási arány 100 000 nő-évre vetítve 3-4, (incidencia: 8-10), addig Közép- és Kelet-Európában ez az arány a rendszeres szűrés hiánya miatt 7-10 (incidencia: ~15). Bár a méhnyakrákból eredő mortalitás Magyarországon – az Országos Onkológiai Intézet 2005-ben közzétett átfogó tanulmánya szerint – az 1999-2003 közti időszakban évente 35 esettel csökkent, a betegség előfordulása 2001-2004 között az évente 5 051 újonnan regisztrált pácienssel még mindig a 8. helyen van. Szembeötlő, hogy az új esetek számának csökkenése mellett a mortalitás továbbra is nagyjából 33%, körül mozog, még a fejlett országokban is. Ha a magyarországi epidemiológiai helyzetre vonatkozó statisztikai adatokat összevetjük a fejlett európai országokból származó adatokkal, az eredmény még inkább kiábrándító.

A terápiával összefüggő morbiditás és az előrehaladott betegség kezelésének kérdései továbbra is olyan kihívást jelentenek, amelyek megoldása a megelőzés és szűrés területén tett előrelépések ellenére még évtizedekig fontos feladatot fog jelenteni. A HPV-oltás bevezetésével legkorábban előreláthatólag majd csak 20-30 év múlva kezd csökkenni a méhnyakrák előfordulása. A becslések szerint Közép- és Kelet-Európában, valamint a fejlődő országokban a rendszeres szűrés és oltási program változatlanul fennálló hiánya miatt a halálozási arány még évtizedekig ilyen magas marad.

A cervixrák kialakulásában több tényezőnek van jelentős szerepe, ezek a fiatalkorban kezdett szexuális élet, a partnerek nagy száma (ebbe beleértendő a férfiak megelőző vagy párhuzamos nagyszámú párkapcsolata is), az ismételt szülések, a dohányzás, egyes népcsoportokba való tartozás (karibi népek), a rossz szociális, higiénés viszonyok. A felsorolt tényezők zömmel a humán papilloma-vírus (HPV)-fertőzéssel kapcsolatosak.

Több mint 80 HPV-típus specifikus az epitheliális sejtekre, beleértve a bőrt, a légzőrendszeri hámot és a genitális traktust. A nemi szervekre specifikus HPV-eket a carcinogenesisben betöltött szerepük alapján enyhe, közepes és nagy kockázatú csoportokra osztjuk. Mind phylogenetikailag, mind epidemiológiailag magas rizikójú HPV-csoportok a következők: **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 65, 58, 59, 68, 82.**

Szűrés. A nőgyógyászati rákszűrés nemcsak a kialakult méhnyakrák, hanem az azt megelőző pre-cancerosus állapotok felismerésére és így gyógyítására ad lehetőséget. A nőgyógyászati szűrővizsgálat során a méhnyakról vett kenetben lévő sejtek, mikroszkópos vizsgálaton kívül a szeméremtest, hüvely és méhnyak sokszoros nagyítással történő megtekintése és a női nemi szervek tapintásos vizsgálata biztosítja, hogy nemcsak a méhnyakrák megelőző állapotai, hanem egyéb daganatos és nem daganatos betegségek is felismerhetők. A teljesen fájdalommentes vizsgálat a nemi élet kezdetétől évente ajánlott.

- Kolposzkópos vizsgálat: az elsődleges szűrés a tünetmentes nőket érinti.
- Citológiai vizsgálat: a méhnyak levált sejtjeinek vizsgálatát jelenti, mely a Papanicolauról elnevezett PAP-tesztel történt évtizedeken keresztül, és gyakran még ma is. Fokozatai: P1-P2-es citológia esetén teendő nincs. P3-nál kezelés után kontroll, ismételt P3 esetén szövettan. P4-P5 esetén pedig mindenképpen szövettani vizsgálat kell.
- Manapság azonban a Bethesda-féle klasszifikációt érdemes használni, mely low grade squamosus intraepithelialis laesio (L-SIL, CIN I) és high grade squamosus intraepithelialis laesiora (H-SIL, CIN II-III), valamint in situ carcinomára osztható.
CIN I. – enyhe fokú dysplasia = L-SIL = SIL I.
CIN II. – közepes fokú dysplasia = H-SIL = SIL II.
CIN III. – súlyos fokú dysplasia = H-SIL = SIL II.
In situ carcinoma

Szövettan. A cervixdaganatok 80-90%-a laphámrák, melynek diagnózisával egyidejűleg általában kimutatható krónikus cervicitis, CIN I-II vagy CIS jelentéte is. A kifejezetten rossz prognózisú adenocarcinomák az összes cervixrák >10%-át teszik ki. A nem cervicalis eredetű metasztatikus daganatok eredetüket tekintve két nagy csoportba oszthatók, genitális és extragenitális eredetű daganatokra. A genitális eredetű daganatok közül elsősorban az endometrium- vagy a tubadaganat, illetve az ovariumtumor adhat metasztázist a cervixbe. Ismeretlen primer tumor esetén a jellegzetes szövettani jelek alapján következtethetünk a primer tumorra, ami leggyakrabban emlő-, gyomor-, colon- vagy rectumdaganat.

Stádiummeghatározás. A TNM- és a FIGO-klasszifikáció nem veszi figyelembe a nyirokcsomó státuszt méhnyakrák esetében. Az American Joint Comitee of Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual VII-es kiadása alapján történik.

- Tis CIN III – HG-SIL. A folyamat a basalmembránt nem töri át, mirigyekbe betörhet.
- T1 Cervixre lokalizálódó carcinoma
- T1a Mikroszkópos invázió
- T1a1 Stromainvázió mélysége a 3 mm-t, szélessége a 7 mm-t nem haladja meg
- T1a2 Stromainvázió mélysége az 5mm-t, szélessége a 7 mm-t nem haladja meg

- T1b1 A daganat \leq 4 cm
- T1b2 A daganat \geq 4 cm
- T2 A daganat a cervixen túlterjed, de nem éri el a medencefalat, nem éri el a hüvely alsó harmadát
- T2a A daganat a parametriumra nem, csak a hüvelyfalra terjed
- T2a1 A daganat \leq 4 cm
- T2a2 A daganat \geq 4 cm
- T2b A daganat beszúri a parametriumot
- T3 A daganat a hüvely alsó harmadára terjed, vagy a parametrium medencefalig beszúrt egy vagy mindkét oldalon, hydronephros, hydroureter vagy néma vese
- T3a A hüvely alsó harmadára terjed, de a parametriumot nem infiltrálja medencefalig.
- T3b A daganat a medencefalat infiltrálja, vagy urológiai tüneteket okoz
- T4 A daganat a húgyhólyagra vagy végbélnyálkahártyára terjed, vagy távoli áttétet ad
- T4a Húgyhólyagra vagy végbélnyálkahártyára terjedés
- T4b A folyamat távoli szervi metasztázist ad
- T4-M1 Távoli áttét

Lokális terjedés. Ha daganat a basalis membránt áttörte (invazív rákká alakult), endocervicalisan minden irányban egyenletesen terjed. A tumor legelőször a cervicalis stromába, majd az izomba penetrál. Megjelenése lehet exophytikus (a portio felszínéről a hüvelybe boltosuló képlet) vagy kizárólagosan az endocervixben növekvő elváltozás. Ezt követően infiltrálhatja a környezetét, így a hüvelyboltozatot (főleg a mellső falat) és leterjedhet a hüvely alsó részére is. Felfelé infiltrálhatja a méh alsó szakaszát is, főleg az intrauterin nyálkahártyán terjedve. Ezt követően a méh felfüggesztésében résztvevő különböző kötegeknek, szalagoknak közvetítésével beterjedhet a parametriumokba egészen a csontos medencefalig, hydrouretert, hydronephrosist okozva. Infiltrálhatja a rectumot, a hólyagot is. Az áttétképződés elsősorban lymphatikus úton jön létre, a véretek (többnyire a vénák) direkt tumoros infiltrációja lényegesen ritkább. Mindkét terjedési formához a basalis membrán áttörése teremti meg az alapot.

Lymphogen terjedés. A regionális nyirokcsomók a kismedencében vannak. Az egyes nyirokrégiók az esetek döntő többségében időben egymást követően, anatómiai és funkcionális kapcsolataiknak megfelelően válnak érintetté, ugrások (skips) meglehetősen ritkán figyelhetők. A kismedencei nyirokcsomók érintettsége után az iliaca communisok menti nyirokcsomócsoportok is érintetté válhatnak.

Valamennyi további nyirokrégió-érintettség (paraorticus, mediastinalis, vagy bal oldali supraclaviculáris) már távoli áttétnek (M1) számít.

Hematogén terjedés. A távoli szervi metasztasisok elsődleges lokalizációi a tüdő és a hasüreg, de máj, bél- és csontrendszerben és előfordul. Utóbbi az ágyéki gerincben jelenik meg, többnyire

és nagy valószínűséggel képkalkotóval nem igazolható mikroszkopikus direkt ráterjedés következménye.

Tünetek. Korai stádiumban tünetszegény, közösülés után észlelt kontakt vérzés, esetleges folyás hívhatja fel rá a figyelmet. Ha sápadtság, gyengeség, vizelési-székelési panaszok jelentkeznek, vagy lábduzzanat, illetve fájdalom jelentkezik, akkor előrehaladott folyamatról van szó.

Diagnózis. Körültekintő anamnézist követően a daganat lokális kiterjedésének kezdeti megítélésében a legfontosabb eszköz a fizikális és kolposzkópos vizsgálat. A cervix és hüvely megtekintése, valamint a kismedence bimanuális, hüvelyen és rectumon keresztül történő áttapintása segít a FIGO-stádium szerinti osztályozásban (megfigyelendő az uterus mérete és mobilitása, a parametriumok és az uterosacralis ligamentumok állapota, a septum vesico- és rectovaginale állapota, valamint a medencefal infiltráltsága).

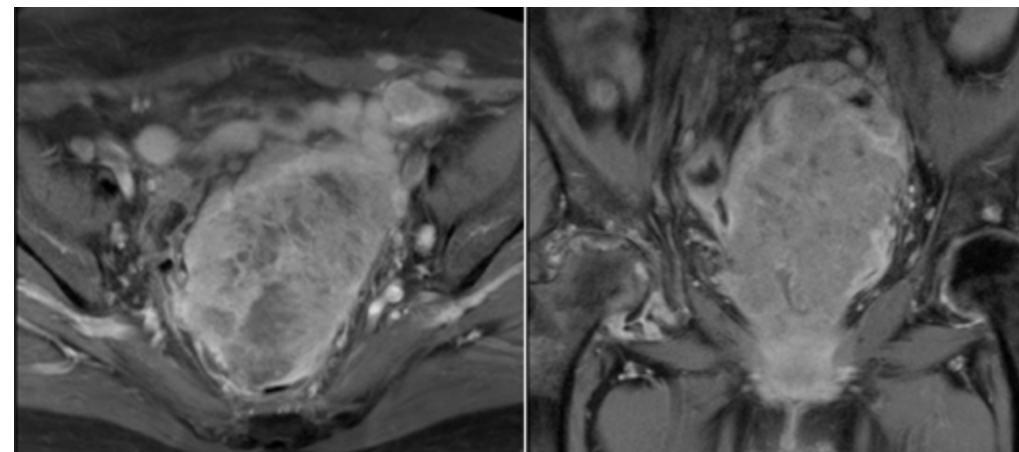
A patológiai diagnózist a cervicalis biopsia vagy a conisatum részletes feldolgozása biztosítja. Kiterjedt daganatok esetében az előbbit, korai stádiumok esetén az utóbbit kell választani.

Mivel a tapintással végzett vizsgálatok komoly pontatlanságot rejtenek magukban, ezért elengedhetetlen, hogy a stádium helyes felmérése érdekében, a klinikai kérdéstől függően további képkalkotó eljárásokra is sor kerüljön (hüvely-UH, MR, PET-CT, PET-MR).

A cervixdaganatok lokális stádium-beosztásában a CT-vel elérhető eredmények nem megfelelőek. Nagy beteganyagban a sebészi és a CT-stádiumok közötti 53-65%-ban találtak megegyezést. Ennek elsődleges okaiként említik, hogy nehéz elkülöníteni a parametrium normális alkotóelemeit (szalagok, erek) a daganatos elváltozástól. Emellett nagy cervixdaganat esetében nehéz megítélni a parametriumokat, nincs egységesen elfogadott normális megjelenési formája a kismedencei oldalfalaknak. Ezen túlmenően a húgyhólyag és a rectum infiltrációja CT-jelek nélkül is fennállhatnak, illetve a CT nem tud különbséget tenni a gyulladásos és daganatos szövet között.

Kismedence-MR jobb a lágyszövetfelbontásának köszönhetően a kismedencei diagnosztika elengedhetetlen része, a tumorok 91%-a lokalizálható. Környező szervekre, szövetekre való terjedés vonatkozásában rendkívül szenzitív, specificitása valamivel alacsonyabb. Nyirokcsomó-érintettség vonatkozásában mindkét mutató alacsonyabb. Általában a méret alapján véleményezünk. Az elváltozás T1 súlyozással isointenz terime, T2 súlyozással hyperintenz megjelenésű, a junctionális zóna kiszélesedik. Staging, illetve parametriumérintettség megállapításában 76-83%-os, ill 82-92%-os a kismedence-MR pontossága.

A *lokoregionális terjedés* (a primer daganat nagyságának, közvetlen terjedésének, valamint a nyirokcsomók állapotának) meghatározásához a legfontosabb lehetséges eszközök az MR, PET-MR. Mindkét vizsgálatról elvárható, hogy a daganat 3D kiterjedése mellett a cervix és a tumor tömegének arányának megadása mellett funkcionális információt, illetve a primer tumor agresszivitásáról ad támpontokat mind a staging, mind a követéses vizsgálatok során.



9.1. ábra: Nagy kiterjedésű cervixcarcinoma axialis és coronalis MR-képe

A regionális nyirokcsomók állapotának meghatározására sem tűnik megfelelő metodikának a CT. Mivel a diagnózis alapja elsősorban a nyirokcsomónagyság, ezért a módszer szenzitivitása 18-80% között van, a specificitás pedig 67-98% közé tehető. Ezen a téren és a funkcionális értékű vizsgálatok (PET-CT, PET-MR) részesülnek előnyben, tekintettel, hogy normális méretű nyirokcsomóban ezzel a technikával már korai stádiumú áttét kimutatható.

Az eddigi PET-CT-ről publikált, viszonylag nem nagy számú tanulmányok alapján a primer stagingben, illetve annak rész kérdéseiben (pl. medencei és/vagy paraaortalis nyirokcsomó-staging) a módszer szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke, valamint pontossága a következőképpen alakult: 75-100%, 60-100%, 75-100%, 85-92% és 70-88%.

Amennyiben a képkalkotó vizsgálat során felmerül környező üreges szervek érintettségének lehetősége, ennek pontos megállapítása érdekében cystoscopiás és rectoscopiás vizsgálat is szükségessé válhat még húgyúti vagy végbél-panaszt nem említő betegeknél is.

Laboratóriumi diagnosztikán belül a vörösvérsejt-süllyedés, a vércép (Hgb-prognosztikai faktor), a vizelet és a vesefunkciók vizsgálata minden betegnél elengedhetetlen, a májfunkciók ellenőrzése és a szív vizsgálata (EKG, bal kamrai systolés ejekciós frakció) a kemoterápiát igénylő esetekben szükséges. A tumormarker-vizsgálatokra (CEA, SCC – squamous cell carcinoma antigen) elsősorban a kezelés utáni követésben támaszkodhatunk.

A HPV-tipizálás is ma már rutin eljárásnak számít.

Kezelés

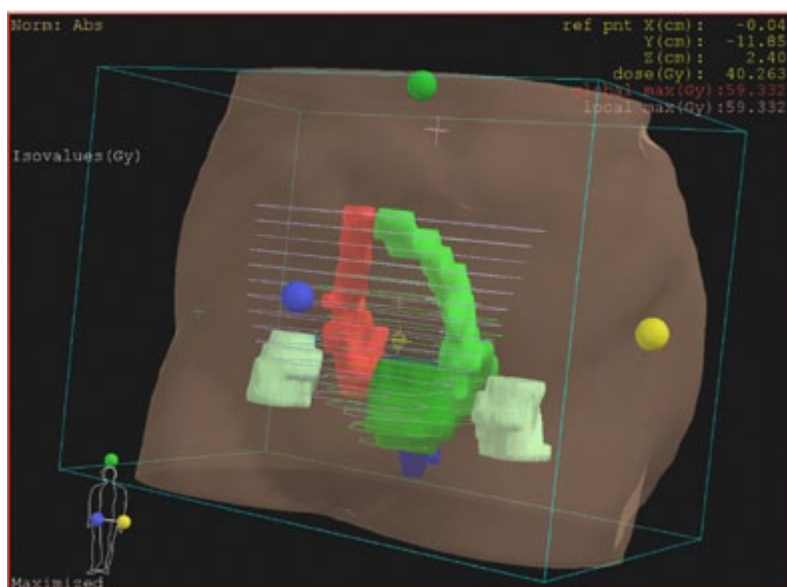
Sebészi kezelés. Napjainkban az operábilis cervixdaganatok általánosan elfogadott sebészi megoldása a Wertheim-féle radikális hysterectomia kétoldali szisztematikus medencei lymphadenectomiával.

Emellett hiperradikális megoldások is helyet kaptak a műtéti kezelések között, így pl. a Brunschwig által bevezetett teljes kismedencei exenteráció (Brunschwig). Ezt a műtétet válogatott esetekben, elsősorban a sebészi beavatkozások vagy a sugárkezelések után kialakult centrális recidívák megoldására alkalmazzák.

A másik végletet a konzervatív műtétek jelentik, melyek közül az érdeklődés előterébe kerültek a szervet/fertilitást megtartó sebészi beavatkozások. Ezeket elsősorban fiatal, nem szült nők, korai stádiumú cervixrákjai esetében alkalmazzák, pl. trachellectomia.

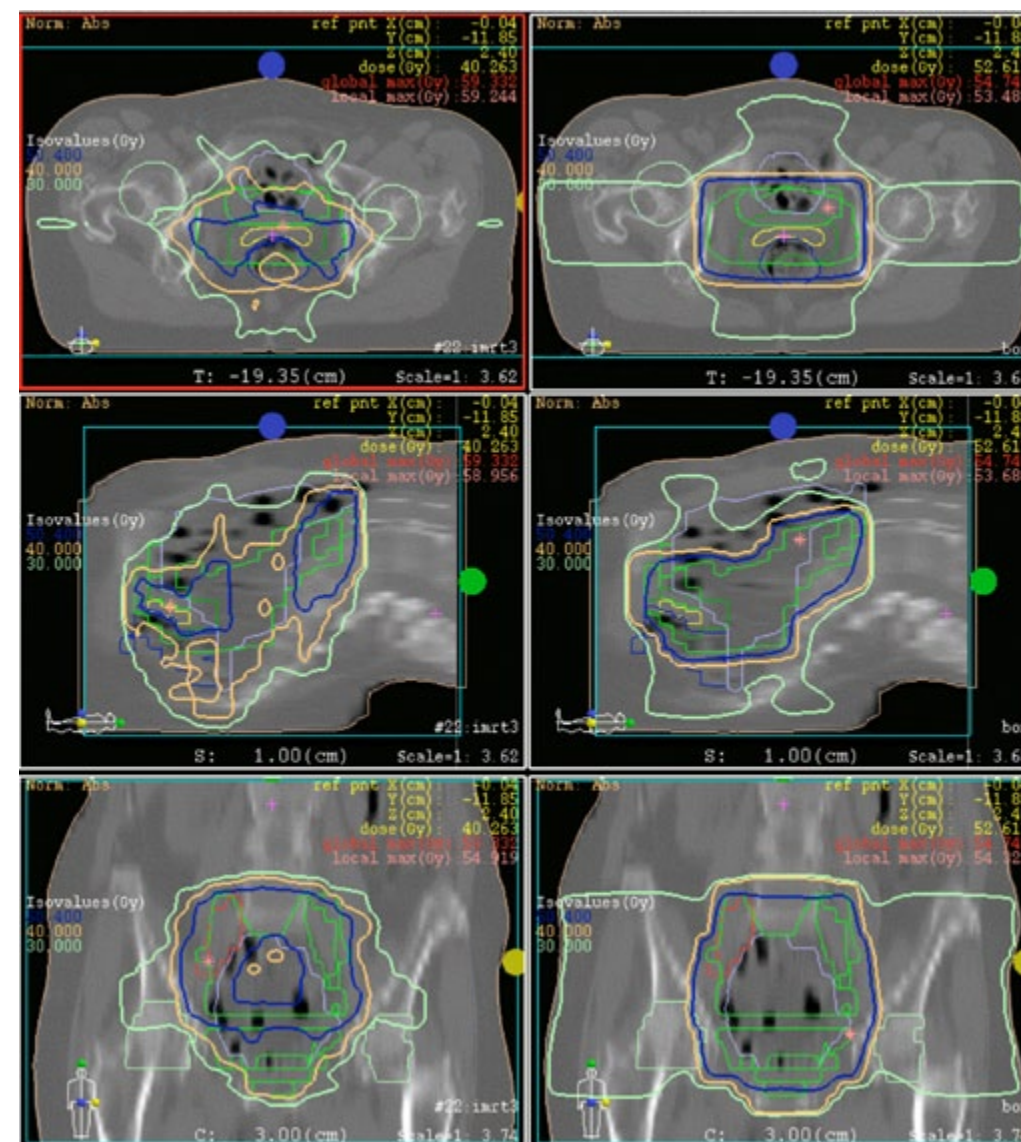
A méhnyakrák lymphogen terjedésénél leírtakkal összhangban, paraaortalis nyirokcsomó-metastasis szinte kizárólag csak akkor fordul elő, ha a medencében már kialakultak nyirokcsomóáttétek. A IIB stádiumban operált betegekben paraaortalis lymphadenectomiával már 31%-ban lehet nyirokcsomóáttétet kimutatni. Ez alapján ebben a stádiumban szükséges a paraaortalis nyirokcsomókból történő mintavétel is, illetve a malignitásra gyanús nyirokcsomók eltávolítása.

Sugárterápia. A sugárterápia és különösen a brachyterápia (BT) a méhnyakrák legmeghatározóbb kezelési módszerei voltak az utóbbi 100 évben, melyekkel kiváló eredményeket lehet elérni kis kiterjedésű betegség esetében. A sugárterápia célja a lokálisan/regionálisan kimutatható makroszkopikus daganat, illetve a feltételezett vagy bizonyított mikroszkopikus tumoros terjedés elpusztítása. A méhnyakrák sugárterápiájában hagyományosan kombinálják a külső sugárkezelést és a brachyterápiát.

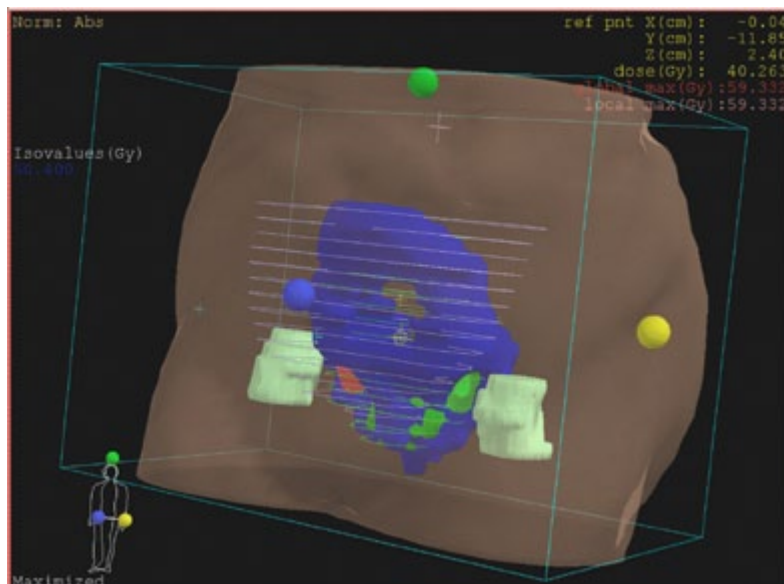


9.2. ábra: Posztoperatív kismedencei célterefogat. 3D rekonstrukció. A tervezési térfogat (PTV) piros és zöld színnel jelölt

A sugárterápia és a műtét kapcsolata alapján megkülönböztetünk preoperatív, postoperatív, illetve primer (definitív) sugárkezelést, annak megfelelően, hogy a műtét megelőzi és/vagy követi, illetve azt helyettesíti/helyette történik-e a sugárterápia. A sugárkezelés típusának és a műtét



9.3. ábra: Posztoperatív kismedencei besugárzási terv 3 síkú rekonstrukcióban. A bal oldalon IMRT, a jobb oldalon konvencionális 3D besugárzási terv dóziseloszlása látszik



9.4. ábra: 3D rekonstrukció. A tervezési dózis eloszlás IMRT-technikával

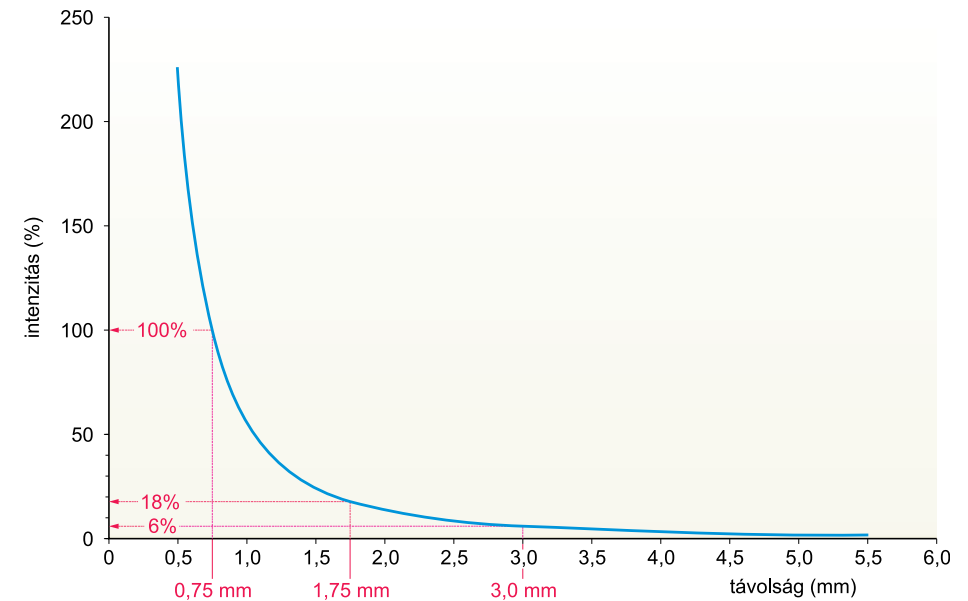
sorrendiségének megválasztásában a betegség stádiuma mellett jelentős tényező a daganat térfogata, ugyanis nagyobb tumortömeget csak külső besugárással lehet megfelelő módon ellátni.

Technika. A medence és a paraaortális régió külső sugárkezelése csak nagy energiájú fotonbesugárással (lineáris gyorsító, 6-18 MV energia) történhet. A külső sugárkezelés tervezése manapság csak CT-alapú, 3D besugárástervezéssel fogadható el. Hasonlóan a többi tumorlokizációhoz mind az IGRT-, mind az IMRT-technikákat egyre szélesebb körben alkalmazzák. Az IMRT-val generálható konkáv dóziseloszlás jelentősen csökkenti a belek terv szerinti dózisterhelését.

A modern képalkotáson alapuló technikák alkalmazásával mind az akut, mind a késői sugárterápiás mellékhatások potenciálisan csökkenthetők.

További korszerű technikákként felsorolhatók még az adaptív (repetitív képalkotáson alapuló) IGRT/IMRT, illetve a legkonformálisabb kezelést nyújtó sztereotaxiás besugárázás (SRT).

A BT-ban világszerte egyre általánosabban high-dose-rate (HDR) after-loading (AL) kezeléseket alkalmaznak. A BT sugárfizikai jellemzője a magas dózis gradiens. A sugárforrás körüli nagyon magas dózis meredeken csökken a távolság növekedésével. Így a módszer nagy előnye, hogy a besugárandó térfogat közelsége miatt nagy dózis szolgáltatható ki a céltérfogatra, miközben az elváltozást körülvevő ép szövetek minimális dózisterhelést kapnak.



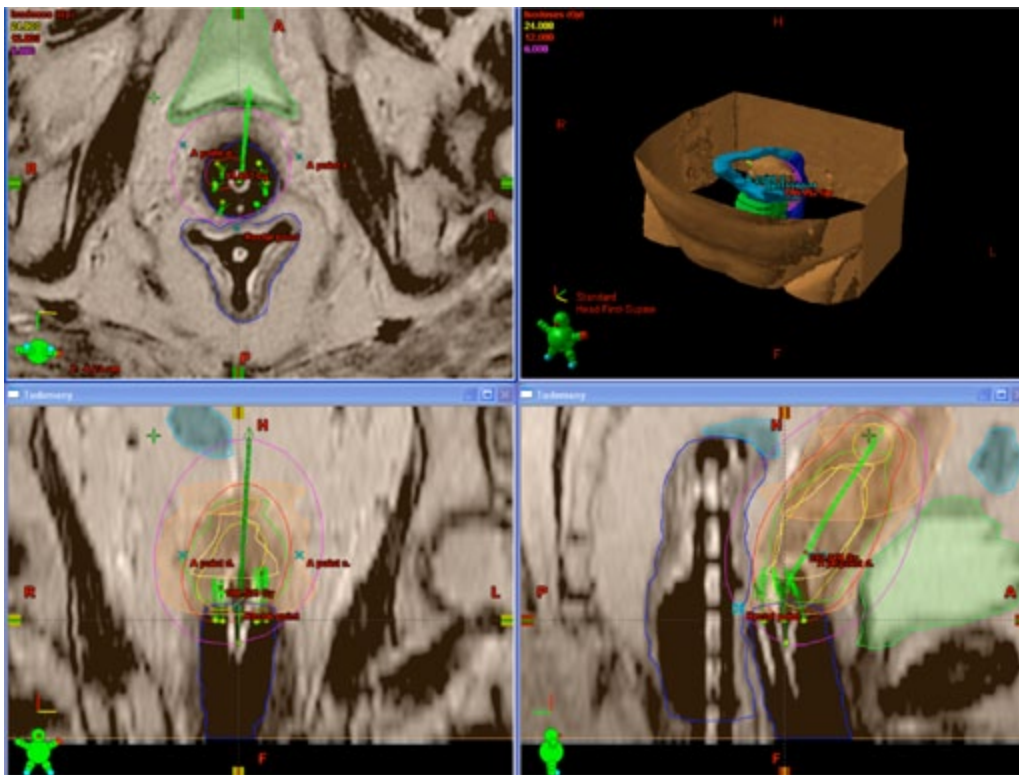
9.5. ábra: BT meredek dózis gradiense, mely lehetőséget ad optimális dózis kialakítására, legfőképpen a tumor közeli területeken

Általában intracavitális kezelést (IC) végzünk, azaz a radioaktív sugárforrást speciális, a méhűrbe és a hüvelybe felhelyezett applikátorokon át juttatjuk el a daganatos szövet közvetlen közelébe. A BT kezelést a legtöbb intézetben rtg-képkalkotáson alapuló, statikus 2D eljárás alkalmazásával végzik. A dózist ebben az esetben a felvezetett applikátortól meghatározott távolságban lévő virtuális pontra, ún. „A” pontra írják elő. Az adekvát, individuálisan, betegre „szabott”, egyedi kezelés lehetőségei ezzel a technikával nyilvánvalóan igen korlátozottak, minthogy a tumor és a rizikószervek a röntgenképeken nem vagy csak közvetett módon láthatók, másrészt a 2D módszer standard, statikus természete miatt a megfelelő dozírozás is ritkán teljesül. Nyilvánvalóan ez a két objektív körülmény generálja a 2D technikával kezelt pácienseknél jelentkező súlyos mellékhatásokat és a lokális kiújulás fokozott előfordulását. A méhnyakrákok sugárterápiás ellátásában elsősorban a brachyterápia (BT) terén változott a sugárterápiás gyakorlat és a nemzetközi ajánlás. A CT és MRI, a kompatibilis applikátorok, a számítógép-vezérelt 3D besugárástervezés kifejlesztésével lehetővé vált, hogy sokkal részletesebb információkat kapjunk a tumor kiterjedése és a környező kritikus szervekre adható dózis vonatkozásában. A dóziskalkulációt követően a dóziseloszlás rizikószervekhez, illetve céltérfogathoz való térbeli viszonya megjeleníthető, illetve kvantitatív módon kiértékelhető dózis-terefogat hisztogramok formájában.

Az MR-vezérelt technikát csak a közelmúltban dolgozták ki a BT számára, viszont az eredményeket tekintve kiváló, nagyarányú javulást hozott: alkalmazásával lokálisan előrehaladott cervix daganatok esetén 85-95% lokális kontroll érhető el, miközben a komoly, Gr.3-4. mellékhatások aránya <5%. 2010-ben Európa-szerte (41 országban, 633 centrum) a közelterápiás forrásokat elemezve Guedea és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a magas GDP-vel rendelkező országokban (I. csoport 54%) az MRI alkalmazása 16%-ra nőtt a 2002-es adatokhoz képest, mely növekedés jelentős része a 2005-ben megjelent GEC-ESTRO, MR-alapú tervezés javaslatával köthető össze.

Az IGBT során a dózist a HR-CTV-re írjuk elő. A HR-CTV magába foglalja a viabilis daganatot, a teljes cervicalis régiót, valamint a residuális parametriális infiltrációt, melyet a T2 szekvenciákon szürke zónaként definiálhatunk. Az „A” pontok dozisait jelenleg és dokumentálásra kerül ICRU követelményeknek megfelelően dokumentáljuk.

Onkológiai szempontból egyedüli BT csak relapsus kezelésében rendelkezik megfelelő indikációval, de mérlegelendő az alkalmazása válogatott esetekben, korai stádiumú, belgyógyászati



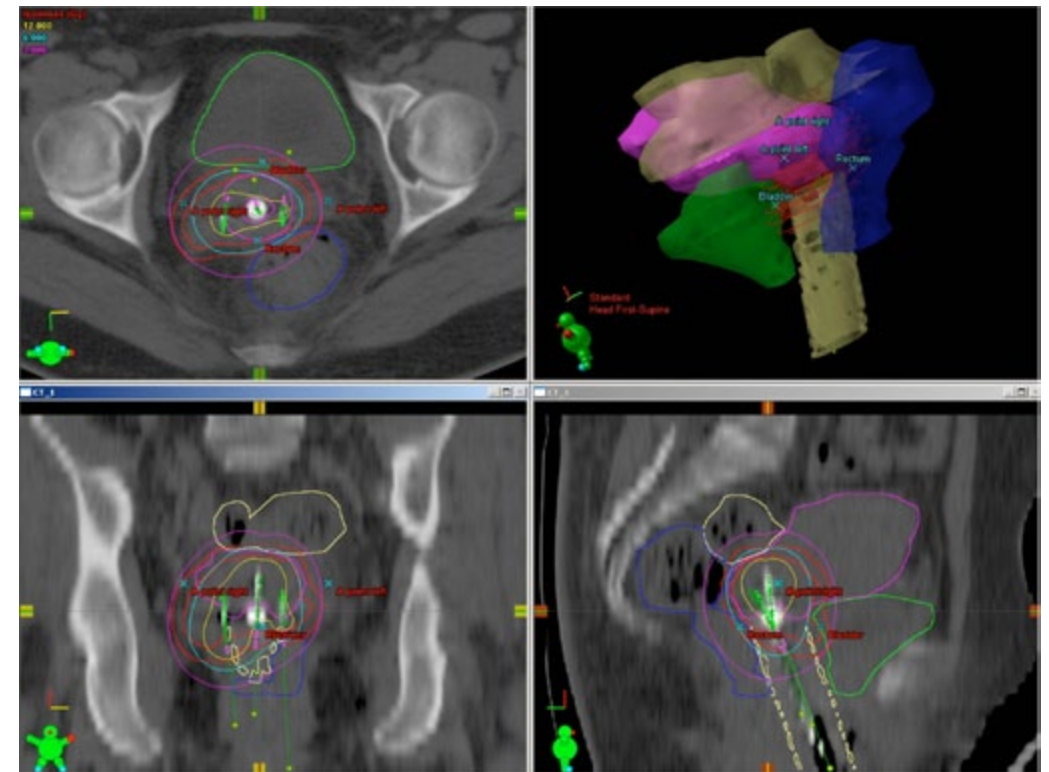
9.6. ábra: Cervixtumor MRI-alapon tervezett HDR-AL kezelésének dóziseloszlása in vivo dozimetriával

okokból nem operábilis Ia1 (pozitív conisations rezekciós szél), illetve Ia2 stádiumú betegeknél. A klinikai gyakorlatban minden olyan esetben, amikor definitív RT-t indikálunk (azaz a cervixtumor helyben van), a BT a sugárkezelés kötelező részét képezi. Az összes többi esetben a BT-t EBRT-val kombináljuk „boost”, lokális dóziskiemielés céljából.

A BT frakcionálását úgy kell megválasztani, hogy a külső radioterápia dózisével együtt a HR-CTV 90%-át (D90) besugárzott biológiai ekvivalens dózis minimum 80 Gy legyen.

A beavatkozásokat többnyire 2 intervencióból végzik. Frakcionálási sémák változatosak HDR-BT esetén 4x7 Gy, 5 x 6-5.5, PDR-BT esetén 2x15-20 Gy/20-25 óra az „A” pontra (2D tervezés) vagy a HR-CTV-re (3D tervezés) számítva. Egyedüli HDR-BT dózisa 5-6 x 7 Gy.

A technika széleskörű elterjedésének fő gátjai az MR-hez való hozzáférés, a munkaerő és finanszírozás hiánya jelentik. Amennyiben az MR-hez való hozzáférés nem megoldott, vagy az MR-vizsgálat kontraindikált (PM, nem mágnesezhető fém protézis), alternatívaként használható a CT-alapú tervezéssel.

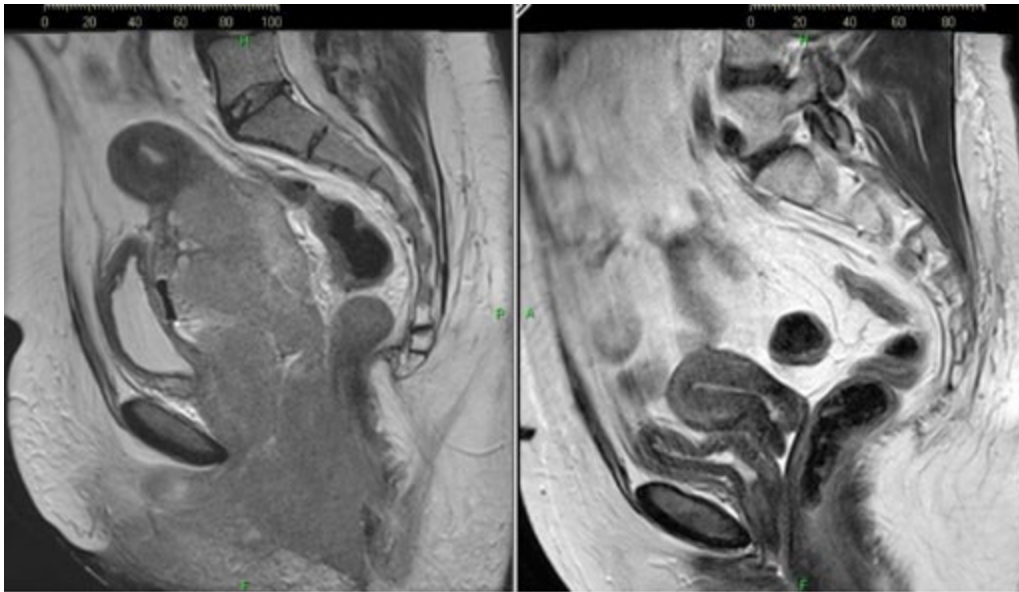


9.7. ábra: Keresztmetszeti képalkotó által vezérelt BT optimalizált terv dóziseloszlással a célterületen és a rizikószervekben sagitális, coronális és axiális metszeteken és 3D rekonstrukcióban

Preoperatív RT/KRT. A preoperatív radioterápia elve a daganatos volumen csökkentése, komplett patológiai remisszió elérése, valamint a műtét közbeni tumorszóródás megakadályozása. Egyedülálló preoperatív teleterápia alkalmazása a klinikai gyakorlatban nem javasolt. Neoadjuváns KRT (45 Gy + heti platina származékkal kemoterápia) jelentős méretbeli regressziót eredményez, de az ezt követő műtétből származó előny a definitív sugárterápiás kezeléshez képest nem bizonyított. Preoperatív BT-t végezhetünk Ia2, Ib, IIa, korai (operábilis) IIb stádiumban 2 x 7 Gy vagy 3 x 6 Gy HDR BT-val az A pontra (2D tervezés) vagy a magas kockázatú klinikai céltérfogatra (HR-CTV) számítva (3D tervezés).

Definitív RT/KRT. A primer (definitív) sugárkezelés indikációja a lokálisan/regionálisan előrehaladott tumor és a belgyógyászati okok miatt inoperábilis esetek. Stádiumbeosztás szerint a primer, definitív kezelés indikációs körét a kiterjedt IB2-IVA stádiumú betegek képezik. Korai stádiumban (<IB2), amennyiben a műtét kontraindikált, a definitív RT végezhető. Cél maximális kuratív dózis leadása a tumorra. Általában a két sugárterápiás modalitás (külső és brachyterápia) szekvenciális alkalmazása történik ekkor: először 45-50 Gy külső sugárkezelést, majd a daganat megkisebbedése (down-staging) után kerül sor a BT-ra.

A cervixlaphám tumorok esetén 5 randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a konkurens módon végzett ciszplatin bázisú RKT 30-50%-kal képes csökkenteni a daganatos halálozási rizikót az önmagában végzett radioterápiához képest. Ib2-IVa stádiumú daganatok esetén cisp-



9.8. ábra: 52 éves méhnyakdaganatos beteg 2010-ben a felvétel napján és a komplex definitív kezelést követően 6 hónappal

latin alapú (heti 40 mg/m²) szimultán RKT+BT a standard ellátás, mert egyedüli RT-hoz képest szignifikánsan javítja a lokális és távoli kontrollt, a teljes- (OS), betegségmentes (DFS) és progressziómentes túlélést (PFS). Az 5 éves teljes túlélésbeli abszolút előny 6%. Annak ellenére, hogy az optimális kemoterápiás szer még várat magára, a ciszplatin tartalmú, illetve mono ciszplatinnal végzett kombinált kezelések tekinthetők standardnak napjainkban az előrehaladott méhnyakrák kezelésében.

A definitív RT céltérfogata magába foglalja a makroszkópos tumort, az uterust, ovariumokat, parametriumokat, az arteria iliaca communis, externa, interna, obtrurator és presacralis nyirokcsomókat. IIIb stádium, ligamentum uterosacralis érintettség, kiterjedt nyirokcsomóáttét, valamint pozitív pararectalis nyirokcsomó esetén a mesorectum is a céltérfogat részét képezi. A hüvelyi biztonsági zóna a vaginalis infiltráció mértékétől függ.

Törekedni kell arra, hogy a teljes kezelési periódusunk ne haladja meg a 8 hetet (56 nap). A kezelési idő prolongálása szignifikánsan rontja a lokális kontrollt. Ugyancsak ellenőrizni kell a beteg hemoglobinszintjét a kezelés előtt és alatt.

Postoperatív RT/KRT. A postoperatív sugárkezelés indikációjának felállításához a műtéti leírás és a patológiai lelet nélkülözhetetlen. A műtét típusa/radikalitása és az eltávolított specimen részletes jellemzői nagymértékben befolyásolják, hogy szükséges-e egyáltalán sugárterápia. Radikális műtét patológiai rizikófaktorok nélküli eredménye indokolatlanná teszi a postoperatív sugárkezelést, így a jelenlegi indikációkat azok az esetek képezik, melyekben a műtét nem tekinthető radikálisnak.

A következő lényeges postoperatív indikációs kör

- a mikroszkopikus residuális tumor
- parametrium szövettani érintettsége (még negatív rezekciós vonal esetén is)
- tumoros nyirokér/vérér invázió
- perineuralis terjedés
- ≥ 4 cm-nél nagyobb primer tumor
- medencei és/vagy paraaortalis nyirokcsomóáttétek jelenléte (a nyirokcsomó-érintettség a legfontosabb prognosztikai tényező a lokális/regionális relapsus jelentkezése szempontjából).

Az előzőekben részletezett indikációk alapján a postoperatív ellátás legnagyobb részt külső besugárzást igényel, mely BT-val kiegészíthető azokban az esetekben, ha a hüvelyi rezekciós vonal érintett vagy közeli (3-5mm). A BT általában a külső besugárzás végén kerül leadásra.

A 3D-KRT/IMRT kismedencei±PAO dózisa 45-50,4 Gy 1,8 Gy frakciódózisokkal. A makroszkópos tumoros residuumra és/vagy nyirokcsomó-metastasis(ok)ra további 10-16 Gy boost adandó. Az intravaginalis HDR-BT kezelést 3x4-5 Gy, 2x7 Gy dózisban, 0,5 cm mélységre dozírozva intravaginalis cylinderrel adjuk le.

Palliatív RT/KT. Palliatív RT/KT-val kezelhetjük a primer/recidívatumor, nyirokcsomó vagy távoli áttét okozta tüneteket. Törekedni kell a minél rövidebb és egyszerűbb technikával, mezőelrendezéssel megvalósítható kezelésre. A kismedence palliatív RT-ja obstrukciós tünetek, ér- és idegkompresszió, direkt medencefali propagáció okozta fájdalom, trombózisveszély, valamint hólyagnyálkahártya infiltrációja miatti hematuria miatt jöhet szóba. Individuális a kezelés és dozírozás.

Számos biológiai markert ismerünk, melyek negatív prognosztikai, illetve prediktív faktorként bírnak RKT-val kezelt lokálisan előrehaladott cervixdaganatok esetében. Ezek közé tartoznak az EGFR jelátviteli út, angiogenezis, hipoxia és Cox-2 markerek. A kemoterápiás kezeléseket mellett tehát a jövő reménykeltő terápiás lehetőségei közé tartozhatnak ezen biomarkerek célzott terápiája is.

Recidiva. A javuló loko-regonális kontrollal a helyileg előrehaladott cervixdaganatok relapsusainak domináló formájává a távoli metastasisok léptek elő. Az IGBT-val > 90%-os LC-t elérő intézetek anyagában a távoli metastasisok aránya 21-29%, a 3 éves DSS 72-86%, míg az OS 67-78%. IIIB stádiumú betegeknél a 86%-os LC ellenére a 3 éves DSS és OS mindössze 52%, ill. 45%. Megoldást a minél hatékonyabb szisztémás kezeléstől várhatunk.

A kiújulások csaknem 50%-a a műtétet követő első évben jelentkezik, s az első két évben számíthatunk a recidívák 70%-ára. Öt év múlva a recidívák ritkák, 10 év múlva pedig előfordulásuk csaknem a nullával egyenlő. Ezért a cervixdaganatos betegeket elsősorban a kezelés befejezését követő első öt évben kell szoroson ellenőrizni.

A recidívák 50-60%-a a medencében figyelhető meg, 25-40%-uk pedig a medencén kívül alakul ki. Ha a recidíva az első évben alakul ki, a túlélés a recidíva megjelenése után átlagosan 7 hónap, ha két év múltán jelentkezik a kiújulás, akkor ugyanezen érték 12 hónap. Centralis recidívákkal 5 éves túlélés is lehetséges, míg medencefali vagy távoli metasztázisok rossz prognózist jelentenek.

Amennyiben a recidíva a korábbi irradiációs mezőn kívül esik, az ellátás az első vonalbeli kezeléshez hasonlóan RT/KRT. A korábban sugarazott régió salvage kezelése jóval nagyobb kihívás. A kuratív célú salvage kezelés körültekintő betegszelekciót, szoros multidiszciplináris együttműködést igényel, mert a kezelés morbiditása magas. Az indikációnál figyelembe kell venni a beteg általános állapotát, a recidíva lokalizációját, méretét, számát, a korábbi kezelésünk összdózisát, technikáját, mellékhatásait, a kezelésünk óta eltelt időt, valamint a rendelkezésünkre álló technikai lehetőségeket. Amennyiben a beteg definitív KRT-ban részesült és egyedüli BT (intersticiális) technikailag nem kivételezhető, illetve a relapsus centrális az egyetlen potenciáliskuratív megoldás a kismedencei exenteráció.

Hypertermia (HT) es RT. A hypertermia direkt cytotoxikus és sugárérzékenyítő hatása régóta ismert. A technika fejlődésének köszönhetően nem csak tejes test, hanem célzottan is lehetőség van a daganatos szövetet 42-43 Celsius fokos melegítésére. A HT sugárkezeléshez adott hatását lokálisan előrehaladott méhnyakdaganatok kezelésében számos RKV-ban tesztelték. 2010-ben meg-

jelenő Cochrane-metaanalízis konklúziója szerint a thermoradioterápia az egyedüli RT-nál hatékonyabb, ám továbbra is experimentális kezelésnek tekintendő.

Mellékhatások. Egyéni sugárérzékenységtől függően, de minden esetben a dózisterheléssel exponenciálisan GI és GU mellékhatások jelentkezhetnek. Akut fázisban a gastrointestinalis tünetek, hasi és végbél diszkomfortérzés, majd radioenteritis-proctitisből adódó hasmenés és urogenitális panaszok, mint cysto-urethritis, vulvovaginitis, dysuria, valamint erősebb bőrrythema. Az időben észlelt akut mellékhatások diétás tanácsokkal, lokális-szisztémás szteroid/nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel, spazmolytikumokkal, jól uralhatóak.

Késői mellékhatások a betegség stádiumától függően változóak, végbélszűkület, a vastag- és vékonybél krónikus gyulladása, ulceráció, vérzés krónikus cystitis, húgyhólyag-kifekélyesedés és urethra strictura, fisztula, inkontinencia. GI-vérzés előfordulása az első 2 évben a legmagasabb, majd csökkenő gyakoriságot mutat. Késői radiogén toxicitásként a krónikus sigmo-proctitis, rectalis vérzés, bélobstrukció, fisztulaképződés, incontinenca, húgycsőszűkület, krónikus cystitis, hüvelyszűkület fordulnak elő. A késői sugárterápiás mellékhatások kezelése multidiszciplináris feladat, amennyiben lehetséges, törekedni kell a konzervatív kezelésekre. A hüvelyi mellékhatások (hüvelyszárasság, stenosis, ulceracio), illetve azok kezelése, meghatározó szerepet játszanak nem csak az addig szexuálisan aktív beteg életminőségében, hanem az egész terápia kimenetében értékelésében.

Ezek mind minimalizálhatók a CT-alapú besugárzástervezéssel, optimális célterület-megválasztással és modern BT-val megfelelő dózis alkalmazásával.

Méhtestrák (uterus carcinoma)

Epidemiológia. A nőgyógyászati daganatok között a méhtestrák aránya növekvő tendenciát mutat az elmúlt években. Idősebb korban, 55-60 év között fordul elő leggyakrabban.

A méhtestrák az uterus corpusának nyálkahártyájából kiinduló rosszindulatú daganat. A méhtestrákban szenvedő betegek száma évről évre nő, ma Magyarországon már magasabb számban fordul elő méhtestdaganatos megbetegedés, mint cervix carcinoma.

Etiológia. Számos rizikófaktor mellett az ösztrogénhormonok szerepe látszik bizonyítottnak, ezek közül is főleg az exogén ösztrogénbevitelt tartják felelősnek. A kockázat nő az elhízással, a diabetezzel, a magas vérnyomással, az anovulációs ciklusokkal, a késői menopausával, a nulliparitással és a pozitív családi anamnézissel.

Lokális terjedés. A diagnóziskor az esetek 75%-ában az uterusra korlátozódik a betegség. A kezdeti nyálkahártya-elváltozás infiltrálja a myometriumot, majd a serosat áttörve közvetlen kismeden-

cei terjedést is mutathat. A felső harmadi tumorok a tubákon, s rajtuk keresztül a függelékeket beszűrve terjednek a kismedencébe. Az alsó harmad tumorai viszont inkább a cervixet érintik, roncsolhatják a porciót és a vagina felső harmadát. A regionális nyirokáttek elsődlegesen a kismedencei, majd a paraaorticus nyirokcsomókban jelentkeznek. Azonban előrehaladott esetben a kerek méhszalagon keresztül az inguinalis nyirokrégiók is érintve lehetnek. A serosa, illetve petevezetékét érintő tumorok esetében peritonealis metastasiok is kialakulhatnak. Gyakoriak a lymphogén terjedés, a speciális vérellátás valamint műtét közbeni sejtiszóródás okaként fellépő hüvelyfali áttétek, melyek főként a mellső oldalon alakulnak ki.

A távoli áttétek kialakulása relatíve ritka, előrehaladott stádiumban látható, leggyakrabban tüdő-, máj- és csontérintettséggel.

Szövettan. A méhestrákok 85-88%-a szövettanilag endometrioid adenocarcinoma, 5-10%-a pedig adenosquamosus carcinoma.

Az uterusdaganatokat 2 szövettani típusba soroljuk.

- Típus 1 : endometrioid carcinoma, Gr. 1-3
- Típus 2 : serosus/ papillaris vagy világossejtes, carcinosarcoma (kedvezőtlen kórjóslatú szövettani formák)

Prognózis. A betegség prognózisát elsősorban a TNM, myometrium infiltrátság mértéke, a differenciáltság foka, a szöveti típus, a nyirok- és érinvázió megléte, az idős életkor határozza meg. A rosszul differenciált és/vagy előrehaladott stádiumú tumorok, a világos sejt, anaplasticus, serosus papillaris carcinomák, illetve sarcomák prognózisa rosszabb. Az idős életkorban a gyakori kísérő betegségek gyakran kontraindikálják a műtétet, ugyanakkor a sugárkezelést is nehezebben tolerálja ez a populáció.

Tünetei. Specifikus tünete nincsen. Rendellenes vérzés, mely post-menopausalisan pecsételős jellegű, fiatalabb korban bő vérzés, vagy a két menses közötti vérzés formájában jelentkezhet, melyet megelőzhet hosszabb-rövidebb ideig tartó rendellenes folyás vagy alhasi fájdalom.

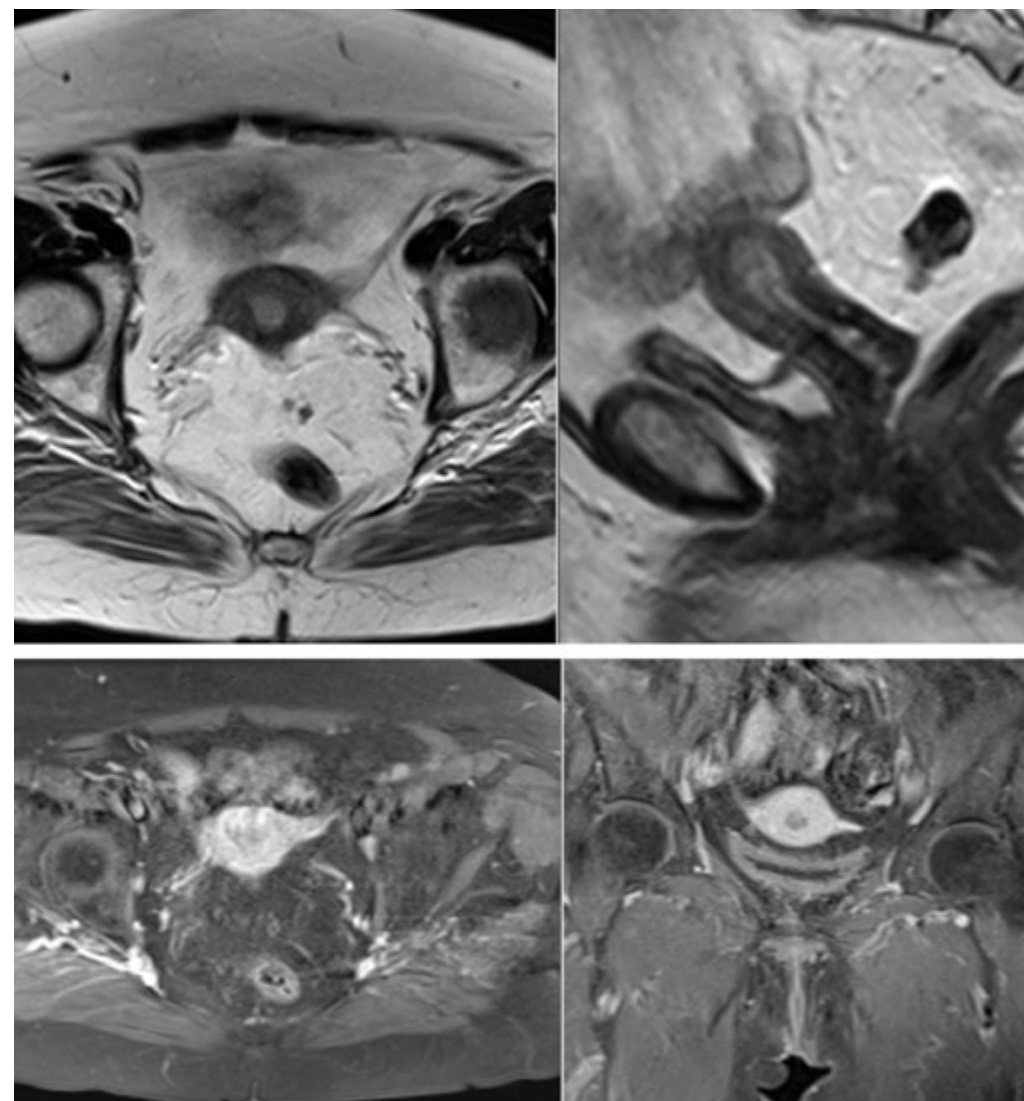
Diagnózis. Alapos klinikai vizsgálat szükséges, mely magában foglalja a bimanuális, rectovaginális vizsgálatot, frakcionált curette-t, s szövettani vizsgálatot, valamint a képalkotó és labor vizsgálatokat is.

A méhestrák szűrésének eszköze a hüvelyi UH-vizsgálat, mellyel a méhnyálkahártya vastagsága, Color Doppler módban pedig az endometrium alatti áramlás mérhető. A diagnózis curette és a méhkaparék vizsgálatával (endometrium aspiratio és célzott biopszia) állítható fel.

Rendellenes vérzés esetén negatív citológia mellett frakcionált abrasiot kell végezni.

Mivel a tapintással végzett vizsgálatok komoly pontatlanságot rejtenek magukban, ezért elengedhetetlen, hogy a stádium helyes felmérése érdekében, a hüvely UH-on felül, a klinikai kérdéstől függően további képalkotó eljárásokra is sor kerüljön (MR, PET CT, PET MR).

Az endometriumdaganatok lokális stádiumbeosztásában a CT-vel elérhető eredmények nem megfelelőek. Ezzel a vizsgálati technikával nehéz elkülöníteni a folyamat inváziójának mértékét és az esetleges környezeti infiltrációt. Ezen túlmenően a CT nem tud különbséget tenni a gyulladós és daganatos szövet között és bizonyos esetekben a daganatos szövet nehezen különíthető el a gyakran előforduló corpus jóindulatú elváltozásaitól.



9.9. ábra: Szövettan igazolt Grade I méhtest adenocarcinomás beteg T2 és T1 FSE, MR-vizsgálata

Kismedence-MR kiváló lágyszövetfelbontásának köszönhetően a kismedencei diagnosztika elengedhetetlen része, egyben kulcsfontosságú a műtéti radikalitás megválasztásában 18FDG-PET-tel kiegészített MR és CT-vel, szignifikánsan jobb eredményt ad az egyedüli MR és CT-hez képes az általános betegség illetve a kismedencei és távoli metastasisok megítélésében. Az amerikai radiológiai társaság ajánlása szerint, azzal együtt, hogy az endometriumdaganatok 45%-a nem FDG avid, a nyirokcsomóérintettség vonatkozásában a szenzitivitása magas és mind ezen a területen, mind a recidiva gyanú esetén evidenciaértékelési skálán legmagasabb pontozással rendelkezik. / <http://guidelines.gov/content.aspx?id=32630/>

Magyarországon finansiális okok miatt egyelőre nem támogatott vizsgálat. Ennek hiányában a nyirokcsomói és peritonealis terjedésről általában a méret alapján véleményezünk. Loko-regionális terjedés megítélésére a kismedencei MR-vizsgálat használatos. Az MR 82-92%-os pontosságot nyújt a stádium, 74-87% az invázió mélységének vonatkozásában.

T2 súlyozott méréseken a carcinoma az endometriumnál kissé alacsonyabb jelintenzitású, de kissé magasabb a myometriumnál. Diagnosztikus kritérium a „junctionalis zóna” megszakadása (alacsony jel az endometrium és myometrium között), az endometrium kóros vastagsága (> 3 – 6 mm).

Hyperintenz területek, melyek a myometriumba penetrálnak mutathatják a muscularis réteg érintettségét.

A mellkas-has CT-vizsgálat az esetleges tüdőáttétekről, és a PET CT hiányában retroperitoneális, peritonealis nyirokcsomók esetleges érintettségéről nyújt többek között értékes információkat.

A rutin laborvizsgálati leletek mellett a tumormarkerek – CA 125, CEA vizsgálata is elvégezhető.

Stádiummeghatározás. Az American Joint Comitee of Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual VII-es kiadása alapján történik.

Az endometriumdaganatok stádiumbeosztása (FIGO 2009)

- I/a Nincs vagy $50\% \leq$ myometriuminvázió
- I/b Myometriuminvázió $\geq 50\%$
- II A daganat a cervicalis stroma terjed
- III/a A daganat a méh vagy az adnexumok serosájára terjed
- III/b Hüvely vagy parametrium infiltráció
- III/c1 Kismedencei nyirokcsomóáttét
- III/c2 Paraaorticus nyirokcsomóáttét
- IV/a Húgyhólyag- vagy végbélnyálkahártya-áttét
- IV/b Távoli áttét

A műtéti anyag alapján történik a stádiumbeosztás, a daganat terjedésétől függően I-től IV/B stádiumig.

A stádium meghatározásában szerepet játszik a tumor differenciáltsági foka is, a nyirokcsomó státusz, illetve a távoli áttétek megléte vagy hiánya.

Az uterusra lokalizált tumorok rizikócsoportjai a francia nemzeti irányelvek alapján

Kockázati csoportok		
Alacsony	Közepes	Magas
szöveti típus 1	szöveti típus 1	szöveti típus 2
St. IA/T1a, Gr. 1-2	St. IA/T1a, Gr. 3	St. IB/T1b, Gr. 3
	St. IB/T1b, Gr. 1-2	St. I/T1, lymphaticus invázió
		St. II/T1 szöveti típus 2

Kezelés. A kezelés rizikó adaptált, menetének meghatározásához elengedhetetlenek a megfelelő staging vizsgálatok elvégzése.

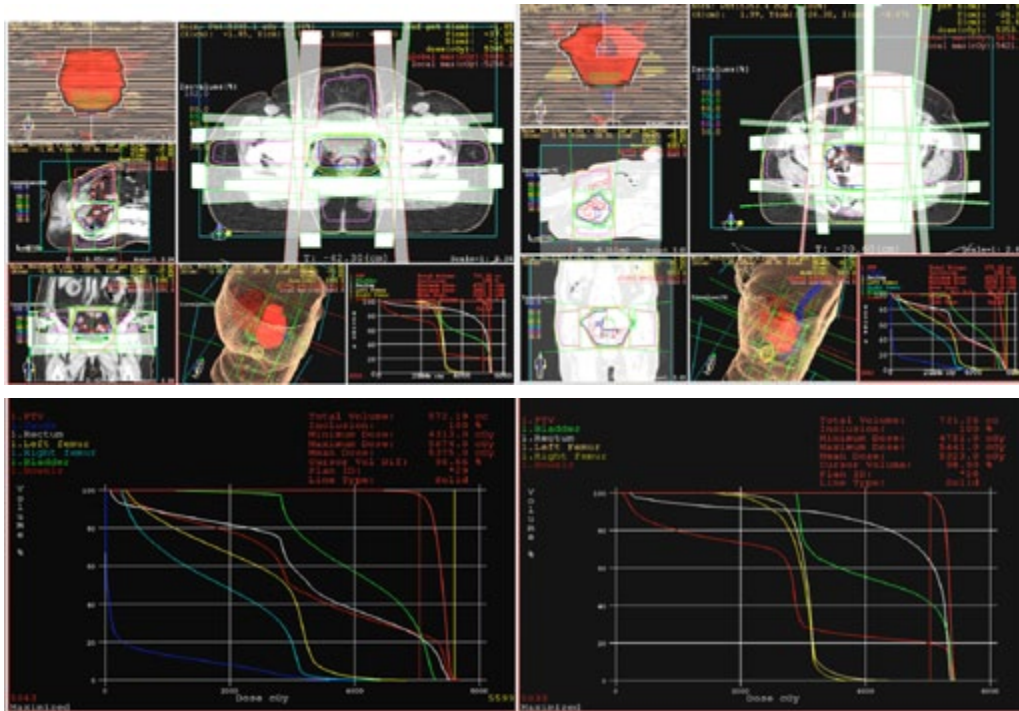
Sebészi kezelés. Az endometriumdaganatok általánosan elfogadott sebészi megoldása a radikális hysterectomia és a kétoldali salpingo-oophorectomia, mely a tumor eltávolításán túl a szövettani stádiumbesorolást (patológiai staging) is megadja. Kismedencei nyirokcsomó-eltávolítás az alacsony kockázati csoportban nem javasolt, míg a közepes kockázatú csoportban, ha mély myometrium infiltráció is jelen van, elvégezhető. Ez utóbbi reményeink szerint kiváltható a jövőben az őrszem nyirokcsomó biopsziával. Magas kockázatú lokalizált vagy lokálisan előrehaladott daganatoknál mind kismedencei, mind lumboaortikus disszekció javasolt. 2. szövettani típus esetén cseplezrezekció, hasúri mosófolyadék és peritoneális biopsziák vétele is a műtéti eljárás részét képezik. Parametriumot és/vagy hüvelyt és/vagy környező szerveket infiltráló daganat esetén a lokális kezelést nem a sebészet, hanem a radioterápia jelenti. Kismedencei nyirokcsomóáttétek esetén, amennyiben a primer tumor státusa megengedi, ugyancsak operáció az elsőként választandó modalitás, melyet posztoperatív RT követ. Paraaorticus nyirokcsomóáttétek esetén definitív RT-t végzünk. Egyre gyakrabban előforduló korai peritonealis terjedés miatt korai stádiumban is szükséges a malignitásra szuszpekt nyirokcsomók eltávolítása. A posztoperatív kezelést a patológiai staging szabja meg. Teljes kismedencei exenteráció centrális recidívák megoldására.

Sugárterápia. Postoperatív. Amennyiben méhre lokalizált a daganat, a postoperatív vagy adjuváns kezelés szükségességét a prognosztikai faktorok, köztük is a myometrium infiltráltságának mértéke és a differenciáltság foka szabja meg. Alacsony kockázat esetén nincs szükség adjuváns kezelésre. Közepes kockázatú méhre lokalizált tumoroknál az elsőként választandó kezelési adjuváns kezelési forma a hüvelyi HDR-AL BT brachyterápia a külső kismedencei irradiáció helyett, mert klinikai hatékonysága azonos, viszont a korai és késői mellékhatások aránya alacsonyabb, a betegek

életminősége jobb. A kezeléseket hüvelyi cylinderal végezzük, 0,5 cm göcmélységben, rectum felőli takarással 21-27,5 Gy összdózisban 3-5 frakcióban (5x5,5 Gy, 3x 7Gy, 4x6 Gy) másnapenkénti kezelésekkal. Magas kockázatú méhre lokalizált daganatok, illetve lokálisan előrehaladott stádium esetén – amennyiben radikális műtétet végeztek – adjuváns RT±BT javasolt. A külső irradiáció célterfoga a hüvelyconk, a kismedencei illetve érintettség esetén a paraaorticus nyirokcsomók. A külső irradiáció dózisa 45-50,4 Gy 25-28 frakcióban 1,8 Gy frakciódózisokkal. A kiegészítő HDR-AL kezelés dózisa 10-15 Gy 2-3 frakcióban (2-3x5 Gy). A műtét és sugárterápia kombinálása FIGO I stádiumban 90%, II stádiumban 60%, 5 éves túlélést biztosít. (BT: a vaginalis metastasiok valószínűsége 12-14%-ról 3%-ra csökkenthető.)

Definitív RT. Amennyiben a carcinoma cervicalis terjedést mutatott (II std), azokban az esetekben, amikor a beteg belgyógyászati státusa vagy elutasítása miatt műtét nem kivitelezhető, definitív irradiációt végzünk.

III stádium esetén a radikális műtét csak válogatott esetekben jön szóba, a sugárkezelésnek viszont döntő szerepe van, a túlélésre gyakorolt hatása lényegesen nagyobb, mint az előző két stádiumban. Teljes dózisu kombinált intracavitális és percutan sugárkezelés javallt.



9.10. ábra: Méhtestcarcinomás beteg postoperatív 3D besugárzási terve 4 és 6 mezős 3D besugárzási terv DVH 4 és 6 mezős technikával

IV stádiumban radikális műtét többnyire nem jön szóba, az esetek többségében külső sugárkezelés alkalmazunk, melynek célja általában csak a palliáció lehet, annak ellenére, hogy kuratív dózis (60 – 68Gy) leadására törekszünk.

Az endometrialis boost BT esetén 3x6 vagy 2x7 Gy összdózist ajánlanak, úgy, hogy a biológiai ekvivalens összdózis 60 Gy felett legyen. A paraaortikus nyirokregió ellátására 45-50 Gy az ajánlott dózis.

Definitív kezelés FIGO, II stádiumban 60%, III stádiumban 40%, 5 éves túlélést biztosít.

Relapsus és palliatív kezelés. Recidív méhtestdaganatok kezelésében szóba jöhet a hormonterápia, nagy dózisú progeszteron adásának formájában. Amennyiben RT nem történt, a külső irradiációt nagy energiájú fotonbesugárással végezzük. Az ajánlott dózisa 45-50 Gy. Előzően besugárzott betegnél a dózis a lokalizációtól függően kiegészíthető külső RT-val, és/vagy BT-val. Palliatív RT esetén a kezelés nagy energiájú fotonbesugárással végezendő 45-50 Gy összdózisig.

Kemoterápia. Annak ellenére, hogy igazán jól működő kemoterápiás szert a méhtestdaganatok esetében nem ismerünk, IV stádium, illetve rossz prognózisú szövettani altípusok esetén meg kell kísérlni. Csak előrehaladott vagy recidiváló esetekben lehetséges Cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid stb. adása.

Az uterus sarcomák kezelésében a kemoterápia szerepe nagyobb, mint adenocarcinomák esetén. Ennél a típusú carcinománál is döntő modalitás a sebészet, viszont a posztoperatív irradiáció bár a lokális kontrollt javítja, a túlélésben nem hoz különbséget. A (nagyon) magas kockázatú és lokálisan előrehaladott endometrium carcinomák kezelésében a radioterápiával szimultán vagy szekvenciálisan kombinált kemoterápiának biztató eredményei vannak. Végleges konklúziót a PORTEC 3 (adjuváns radioterápia vs. cisplatin bázisú szimultán radiokemoterápia+adjuváns kemoterápia, célpopuláció: endometrium adenocarcinoma: grade 3 IB stádium lymphovascularis invázióval, IC, IIA Grade 3, IIB, III; serous vagy világos sejtes carcinoma IB, IC, II vagy III stádiummal) vizsgálatról várhatunk. Inoperábilis, korai stádiumú EC-k kezelésében a HDRBT kombinált vagy önálló formában kiváló kezelési alternatíva.

Hormonkezelés. Hormonreceptor pozitivitás esetén, naponta 500-1000 mg medroxyprogesteronacetat és/vagy 20-40 mg Tamoxifen adása lehetséges.

Eredmény (5 éves túlélés mellett). A méhtesttrák prognózisa kedvező. Az összes corpus carcinomás betegre vonatkoztatott 5 éves túlélés 72-78%.

Petefészek-daganatok (ovarium carcinoma)

A daganat előfordulása. A nőgyógyászati tumorok között a vezető halálok. Arányuk növekvő tendenciát mutat, a gyakoriság a 6. életévétizedben éri el csúcspontját. A petefészek-daganatok számos hystopathologiai entitást foglalnak magukban és a kezelés is az egyes specifikus tumoralcsoportoktól függ.

30-60%-kal csökken a daganatos rizikó a fiatalkori terhességgel, első szüléssel (< 25 év), orális antikoncepcióval, szoptatással. A kockázat nő a késői első szüléssel (> 35 év), a nulliparitás és a pozitív családi anamnesissel (BRCA 1-2 genotípus jelenlét).

A petefészek bármely szövetéből kiindulhat malignus daganat, de a leggyakrabban (85-90%) epithelialis eredetű (42% serosus, 12% mucinosus, 15% endometriális, 6% világos sejt, 17% differenciálatlan carcinoma). A daganatok kb. 10%-a indul a stromából (granulosasejt tumorok, Sertoli-Leydig-sejt androblastomák stb.) és a germinális sejtekből (dysgerminoma, teratoma, endodermális sinus tumor, embrionalis carcinoma, chorioepithelioma). Nem ritka más malignus elváltozás áttéte az ovariumban (pl. emlő, gyomorrák). Biológiai viselkedésük alapján lehetnek benignusak, malignusak vagy ún. „borderline” daganatok.

Az esetek több mint 70%-ában előrehaladott stádiumban kerülnek felismerésre. A terjedés módja teljesen egyéni, a szóródás a coelomazsákon belüli az esetek legalább kétharmadában, tehát a hasüregi szervek felszínén vagy a nyirokcsomókban észlelünk terjedést. Műtétkor már az esetek 75 %-ában észlelünk intraabdominális áttéteket, az első relapszus esetén pedig már 85%-ban. Az elsodródott tumorsejtek kis csomókat képeznek a máj, a lép, a bél és a rekeszek peritoneális felszínein, a csepleszt a tumoros göbök gyakran vastagon infiltrálják. Gyakran érintett a jobb rekeszkupola peritoneális, pleurális felszíne is. A tumorsejtek a nyirokereket eltömeszelik és ascites keletkezik. A tumor, ill. a kísérő gyulladásos összetapadások miatt mechanikus elzáródások alakulnak ki (ileus, hydronephrosis). Stádiumtól függően az esetek 10-25%-ában érintve vannak a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomók, míg inguinalisan 13%-ban, a mediastinumban 8%-ban fordul elő nyirokcsomó-metastasis. A távoli hematogén áttétek leggyakrabban a tüdőt, májat, csontokat, veséket érintik. A esetek 25-30%-ában érintve van a rectum, illetve az ellenoldali ovarium is.

A legtöbb esetben nincs bevezető tünet, és elsőként akkor diagnosztizálják, amikor szétterjed a hasüregben. A betegek hónapok óta tartó hasi dyscomfortról, dyspepsiáról, telítettségéről, puffadásról, háskörfogat-növekedésről számolnak be. Ascites gyorsan kialakul. Az idegek, szervek nyomása miatt fájdalmak jelentkeznek. A daganat tapinthatóvá válik a kismedencében, illetve a hasban.

Diagnosztika. A kivizsgálás alapja a részletes anamnézis mellett a körültekintő fizikális vizsgálat. Elengedhetetlen a hasi UH csakúgy, mint a mellkasi-hasi CT-vizsgálat a daganat pontos kiterjedésének megállapítása végett.

A laborvizsgálati leletek, tumormarkerek – CA 125 és kiegészítésként CA 19-9 – szintén a kötelező vizsgálatok körébe tartoznak. Emlő- és/vagy ovariumdaganatos családi halmozódás esetén genetikai konzultáció szükséges. Kiegészítendő cystoscopiával, colono-rectoscopiával, pyelographiával, ha klinikailag indokolt.

A daganat TNM-stádiumbeosztása

- T1 A daganat az ovariumra korlátozódik.
- T1a Csak az egyik ovárium érintett, a tok ép.
 - T1b Mindkét ovárium érintett, a tok ép.
 - T1c Daganat az ovárium felszínén és/vagy a tok megrepedt, és/vagy daganatsejtek a hasi mosófolyadékban.
- T2 A daganat a medencére terjed.
- T2a A daganat az uterusra vagy a tubára terjed.
 - T2b A daganat egyéb medencei szövetekre terjed.
 - T2c T2a vagy T2b + daganatsejtek a hasi mosófolyadékban.
- T3 Áttétek a kismedencén kívül és/vagy a peritoneumon, és/vagy retroperitoneális nyirokcsomóáttétek.
- T3a Mikroszkópos peritoneális metasztázisok.
 - T3b Peritoneális metasztázisok a medencén kívül ≤ 2 cm.
 - T3c 2 cm-es peritoneális metasztázisok a medencén kívül vagy retroperitoneális nyirokcsomóáttétek.

Regionális nyirokcsomók

- N0 Nincs kimutatható patológiás nyirokcsomó.
- N1 Patológiás nyirokcsomó (IIIC stádium).

Távoli áttét

- M0 Nincs kimutatható távoli áttét.
- M1 Kimutatható távoli áttét (kivéve hashártya).

Terápia. Az ovariumtumorok elsődleges kezelése a sebészet, melynek célja a sebészi stádiummegállapítás és cytoredukció. Ezt csaknem minden esetben kemoterápia követi. A beteg sorsa az első beavatkozás minőségétől a hátrahagyott tumormérettől függ! A cél, amennyiben lehetséges, előrehaladott II, III vagy IV stádiumban a minél több rákos szövet eltávolítása a hasüregből. A műtét során abdominalis hysterectomia történik, kétoldali adnexectomiával, csepleszreszekcióval és peritoneumátmosással, kismedencei blokkal vagy anélkül. Számos gyanús területről további kimetszések szükségesek. A részletes szövettani meghatározás és stádium felállítás után alkothatunk csak képet a várható prognózisról, további kezelésről. Szövettani igazolás irresecabilis eset-

ben is szükséges finomtű aspiráció, biopsza vagy paracentézis útján. Fontos prognosztikai faktor a szövettani differenciáltság is. Legjobb a prognózis a makroszkóposan residuummentes, jól differenciált rákoknak. Az optimális cytoredukción átesett (< 2cm alatti maradék tumor) betegek hosszútávú túlélése szignifikánsan hosszabb, mint nagyméretű reziduum esetén.

Inkomplett primer sebészet vagy stádiumfelállítás esetén a következő irányelvek mérvadóak:

IA-B. stádiumú alacsonyan differenciált tumorgyanú esetén komplett sebészi beavatkozásra kell törekedni, mert ilyen esetekben további adjuváns kezelés nem szükséges.

Ha potenciálisan resezabilis a maradék tumor, akkor is a sebészi staging komplettálására kell törekedni minden stádiumban, mert a beteg hosszútávú túlélése ettől függ.

IA-B. stádium Grade 1-nél nagyobb differenciáltság esetén 6 ciklus kemoterápia ajánlott.

Irresecabilis esetben 3 ciklus kemoterápia után ha residuális tumor resecabilisnak tűnik meg kell operálni.

IA-B Grade I tumor esetén, ha komplett a műtét további kezelés nem szükséges, a betegek gyógyulása 95 %-os. Ennél magasabb stádiumban viszont posztoperatív kemoterápia indokolt.

A leggyakrabban használt primer vagy adjuváns kemoterápia a carboplatin + paclitaxel kombináció. Másodvonalban a liposomális doxorubicin hozza a legjobb eredményt, mind platina érzékeny, mind platina rezisztens betegek esetén.

Az intraperitonealisan adott cisplatin III stádiumú optimális cytoredukción átesett ovarium carcinomákban javította a betegségmentes és átlagos túlélést.

Sugárterápia. Az ovarium carcinomák, a szövettani típustól függően túlnyomó többségében jól reagálnak sugárterápiára. Viszonylag alacsony dózisonál (30 – 45 Gy) is már teljes makroszkópos regresszió figyelhető meg. Ennek ellenére az ováriumdaganatok komplex kezelésében a sugárterápia használata továbbra is erősen korlátozott. Ennek elsődleges oka a kemoterápiával és biológiai terápiákkal elért kiváló eredmények, valamint a számos rizikószerv, mely nem választható el az abdomino-pelvicus célterülettől. A sugárterápiás technika drámai fejlődésével, az IMRT megjelenésével a teljes hasi irradiáció újra az érdeklődés középpontjába került. Biztató fázis 1 eredményeket követően az IMRT-vel (Step and shoot technika, tomoterápia) végzett konszolidációs (azaz kemoterápia utáni teljes klinikai regressziót követő) teljes abdomino-pelvicus hasi irradiáció szerepét már fázis 2 vizsgálatban tesztelik. Az alkalmazott összdózis 30 Gy, 20 frakcióban 1,5 Gy frakciódózissal.

Nem szabad elfelejtenünk azt, hogy a petefészekre lokalizálódó carcinoma esetén a betegek 80%-a életben marad. A legtöbb esetet azonban kiterjedt stádiumban fedezik fel, aminek az 5 éves túlélése 30%; IV. stádiumban pedig 10% alatti.

Irodalom

1. AJCC TNM Staging Atlas 7-es kiadás
2. Alain Gerbulet: *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Leuven, 2002, ACCO
3. Arno J. Mundt, John C. Roeske: *Intensity Modulated Radiation Therapy*. London, 2005, BC Decker Inc.
4. Jane Dobbs (et al) *Practical Radiotherapy Planning*. London 1999, Arnold Publisher.
5. Jeney András, Kralovánszky Judit: *Onkofarmakológia*. Budapest, 2009, Medicina Könyvkiadó
6. K. S. Clifford Chao (et al.) *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. Philadelphia, 2005, Lippincot Williams &Wilkins.
7. Kásler Miklós (szerk.): *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei*. Budapest, 2008, Semmelweis Kiadó
8. Kásler Miklós (szerk.): *Az Onkológia alapjai*. Budapest, 2011, Medicina Könyvkiadó.
9. Kopper László, Jeney András: *Onkológia*. Budapest, 2002, Medicina Könyvkiadó.
10. Leslie H. Sobin (et al): *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition* Chichester, 2009, Wiley-Blackwell.
11. NCCN Guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
12. Németh György (szerk.): *Sugárterápia*. Budapest, 2001, Springer.
13. Stevan A. Leibel, Theodore L. Philips: *Textbook of Radiation Oncology*. Philadelphia, 2004, Saunders

10. UROLÓGIAI TUMOROK

Penistumorok

Általános elvek

Európában és az USA-ban az összes férfi rosszindulatú daganat 0,03-1%-a. Magyarországon 2012-ben 78 betegnél diagnosztizáltak pénis daganatot.

A betegség gyakorisága erősen függ a szociális, kulturális különbségektől, valamint a higiénés és vallási szokásoktól. Gyakorlatilag nem létező megbetegedés az izraelita és muszlim vallású országokban, ahol az újszülött- és pubertáskor előtti körülmetélés bevett gyakorlat. Az incidencia az életkor előrehaladtával növekszik, leggyakoribb 80 év feletti korban.

Kockázati tényezők között szerepel a dohányzás (4-5x-ös kockázat), a humán papilloma vírus (HPV) fertőzés (Condyloma 3-5x-ös rizikó), a promiscuitas, a fiatalkorban elkezdett szexuális élet, fitymaszűkület és a pénis krónikus gyulladása. A HPV az invazív daganatok csaknem a felében kimutatható, leggyakrabban a HPV 16-18 fertőzés.

Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás

Leggyakrabban a glans (50%), sulcus coronarius, valamint preputium területéről indul ki. A primer tumor először a hámszövetet, majd a corpus cavernosumot és/vagy a corpus spongiosumot infiltrálja, később a húgycsőre, prostatára, inguinalis-perineális régióra terjed. A daganat előbb a felszínes, majd a mély inguinális régiókba (N_{ING}), később a kismedencei nyirokrégióba (arteria iliaca externa (N_{IE}), -interna (N_{II}), – obturator (N_{OBT})- communis (N_{COM}), presacralis (N_{SAC}) ad áttéteket. A nyirokelfolyás keresztezett, így ellenoldali nyirokcsomó-metastasisok is kialakulhatnak. **A diagnózis időpontjában az esetek 15-30%-ában regionális nyirokcsomóáttét van jelen.** Nem tapintható nyirokcsomó-metastasis esetén a mikroszkópos áttét valószínűsége 20%. A nyirokcsomóáttét rizikója a daganatos infiltráció mélységével, nyirok- és vérérbe törés (lympho-vascularis invázió) és differenciálatlan daganat jelenlétével nő. Távoli áttét (tüdő, máj, csont) ritka, csupán az előrehaladott esetek 1-10%-ában fordul elő.

A **túlélést döntően a nyirokrégiók állapota határozza meg.** Nyirokcsomó-érintettség nélkül az 5 éves túlélés 85-90%-os, míg nyirokérntettség esetén 35-40%, mely utóbbi kismedencei esetén 20% alá csökken.

A penistumorok TNM beosztása

Tx	Primer tumor nem ítéhető meg
T0	Primer tumor nem igazolható
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Noninvasiv verrucosus carcinoma
T1	A tumor ráterjed a subepithelialis kötőszövetre
T2	A tumor ráterjed a corpus cavernosumra vagy spongiosumra
T3	A tumor ráterjed az urethrára vagy a prostatára
T4	A tumor más szomszédos szerveket is infiltrál
Nx	Regionális nyirokcsomók nem ítéhető meg
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	Egy superficiális, inguinális, áttétes nyirokcsomó
N2	Multiplex vagy bilaterális, superficiális, inguinalis nyirokcsomóáttétek
N3	Mély inguinalis vagy pelvikus, unilaterális vagy bilaterális nyirokcsomóáttétek
Mx	Távoli áttét nem ítéhető meg
M0	Nincs távoli áttét
M1	Távoli áttét mutatható ki

Klinikai stádiumbesorolás

Stádium 0	Tis N0 M0 Ta N0 M0
Stádium I.	T1 N0 M0
Stádium II.	T1-2 N0-1 M0
Stádium III.	T1-2 N2 M0 T3 N0-2 M0
Stádium IV.	T4 N0-3 M0 T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1

Tünetek

A daganat **leggyakoribb tünete a preputium alatti égő, viszkető érzés, vérzékeny fekély.** Előrehaladott stádiumban vizelési panaszok, fájdalom, a bőrt infiltráló, sipolyozó lágyékhajlati terimék fordulhatnak elő.

Szövetten

A jóindulatú elváltozások közé tartozik a condyloma acuminatum vagy verruca, melyek leggyakrabban HPV-fertőzéssel függenek össze. A fakultatív rákmegelőző állapotként ismert Bowen-kór és Queyrat-erythroplasia *in situ* carcinomáknak felelnek meg, etiológiai tényezőjük az esetek 80%-ában ugyancsak a HPV-fertőzés (80%).

A **rosszindulatú daganatok 90%-a laphámrák**, melyek differenciáltság szempontjából 3 csoportba oszthatók: jól differenciált (Grade (Gr.) 1), közepesen differenciált (Gr. 2) és differenciálatlan (Gr. 3) daganat. Utóbbi prognózisa kedvezőtlen. A rosszindulatú léziók közé tartozik még a verrucosus carcinoma (lassan növekvő, jó prognózisú tumor), a basalooid carcinoma (igen agresszív, HPV-vel társuló tumor), adenosquamosus, papilláris és sarcomatoid carcinoma.

Szövetten prognosztikai tényezők: patológiai T stádium, tumorterjedési forma (expanzív vs infiltratív), differenciáltság, patológiai N stádium, nyirokcsomóáttét tokáttöréssel (extracapsularis extensio (ECE)-, lymphovascularis invázió jelenléte, sebészi szélek, HPV-infekció jelenléte, szövettani altípus.

Diagnosztikai algoritmus

Primer daganat: fizikális vizsgálat, pénis-UH a corpus cavernosum érintettségének megítélésére. Amennyiben utóbbi eredménye kétes MR-vizsgálat javasolt. Cytológiai vagy szövettani mintavétel.

Regionális nyirokcsomók: fizikális vizsgálat, nem tapintható elváltozásnál inguinalis UH, cytológiai vagy szövettani mintavétel vagy dinamikus sentinel nyirokcsomó biopsia. Ha inguinalis nyirokcsomó igazolódott, kismedence CT/MR-vizsgálat javasolt.

Pozitív kismedence-vizsgálat esetén távoli áttét keresés indokolt, mellkas-has CT ±csontizotóp vizsgálattal. A PET/CT helye és szerepe a kivizsgálási algoritmusban egyelőre nem tisztázott.

Terápia

Sebészet. A penisdaganatok kezelése alapvetően sebészi. A sebészi beavatkozásoknak mind diagnosztikai, mind terápiás jelentőségük van.

Primer tumor sebészete. Csak egészen kezdeti (Ta-T1) és jól differenciált (G1-2) daganat esetén alkalmazható pénismegőrző stratégia. Ilyenek a a localis kimetszés, körülmetéléssel, lézertérápia, parciális vagy teljes glans eltávolítás vagy Mohs-féle mikrosebészet. A többi esetben a lokális kiterjedés függvényében részleges vagy teljes péniseltávolítás (penectomia), utóbbi esetben a húgycső gáttáji kiszájaztatásával.

Nyirokcsomók sebészete. Pozitív lágyéki nyirokcsomók esetén lymphadenectomia a standard kezelési eljárás. Az inguinalis lymphadenectomia morbiditása viszont magas (24-87%), így klinikailag negatív inguina esetén az olyan kevésbé invazív eljárások felé fordult a figyelem, mint a szoros nyomon követés (vagyis megfigyelés) vagy a dinamikus sentinel nyirokcsomóbiopsia. A jövőben a diagnosztikus sebészi eljárásokat valószínűleg a rohamosan fejlődő képalkotó diagnosztika helyettesíteni fogja.

Sugárterápia (RT). A sugárterápiát végezhetjük definitív, posztoperatív, valamint palliatív céllal a primer tumorra ± az inguinalis ± kismedencei nyirokcsomókra.

Definitív RT. Definitív sugárkezelést ritkán végzünk, mivel a pénistumorok primer ellátását első vonalban a sebészet képezi. Amennyiben az indikáció mégis adott és szervmegőrző céllal végezzük a kezelést, a sugárkezelés előtt körülmetélés javasolt az ödéma és necrosis megelőzésére. A primer sugárkezelés történhet teleterápiával, brachyterápiával (LDR vagy HDR technikával), illetve a kettő kombinációjával.

A teleterápiás technika a daganat nagyságától, mélységétől függően lehet kontakt, felületi vagy fél-mély röntgenbesugárzás vagy nagy energiájú fotonkezelés. Utóbbi esetben speciális dózishomogenitást biztosító applikátorra van szükség. A foton kezeléseket CT-alapú besugárzás-tervezés alapján végezzük.

Egyedüli sugárterápiával korai, jól differenciált esetekben a lokális kontroll 55-80%-os, így jól kooperáló, a követésben együttműködő betegnél a sebészi kezelésnek alternatívája lehet. A kezeléseket konvencionális frakcionálással, azaz 1,8-2 Gy napi gócdózisokkal végezzük.

Primer tumor sugárkezelése. Céltérfogat. Tis-T1 daganat esetén a makroszkópos tumort sugarazzuk 1-2 cm-es biztonsági zónával, míg T2 stádium felett a teljes pénis a céltérfogat részét képezi.

Dozírozás:

- Tis-Ta: 50-50,4 Gy/25-28 fx (frakciószám)/1,8-2 Gy
- ≥T1 stádium 50-50,4 Gy/25-28 fx/1,8-2 Gy teljes pénisre, majd 10-16 Gy /5-8 fx dózis-kiegészítés („boost”) a makroszkópos tumorra

4 cm-nél kisebb, szigorúan a glansra lokalizálódó tumor esetén elegáns technika a közelterápia. A közelterápiának mind moulage, mind tűzdeléses formáját alkalmazzák. Moulage technika csak 5 mm-nél nem vastagabb, felületes daganatok esetén alkalmazható. Ez esetben a tumoros glansról egy műanyag öntvény, lenyomatot készítünk, melyen a daganat topográfiájának megfelelően terápiás katétereket helyezünk el. Mivel a lenyomat teljesen egyedi, így a kezelés reprodukálhatósága is biztosított.

Tűzdeléses forma esetén altatásban merev vagy flexibilis katétereket helyezünk szabályos elrendezésben a pénisbe.

Egyedüli kezelés esetén az alkalmazott összdózis: LDR: 65 Gy/hét, HDR: 36 Gy/12 fr/30 nap v. 54 Gy/27fr/42 nap

Nyirokrégiók sugárkezelés, ha nem történt operáció

Céltérfogat: nyirokrégió±makroszkópos nyirokcsomó

Dozírózás

- Klinikailag negatív lágyékajlat: ha tumor \geq T2 vagy Gr. 3, 50-50,4 Gy/25-28 fx mindkét oldali (bilaterális) N_{ING} -ra.
- Áttét egyoldali, felületes nyirokcsomóban: 50 Gy kétoldali N_{ING} +10-16 Gy „boost” makroszkópos nyirokcsomóáttétre.
- Többi esetben: 50 Gy kétoldali N_{ING} +kismedencei nyirokrégióra (N_{IE} , N_{IP} , N_{OBT} , N_{COM} , N_{SAC}) +10-16 Gy boost makroszkópos nyirokcsomókra.

Postoperatív RT. Indikációk:

- nyirokcsomóáttét jelenléte (N+)
- ECE
- érintett rezekciós szél (R+)
- pT3-T4 betegség

Céltérfogat: tumorágy (ahonnan az áttétes vagy primer daganatot eltávolították) ±nyirokrégió

Dozírózás:

Tumorágy:

50 Gy± 10-16 Gy boost magas rizikójú terület (érintett sebészi szél, ECE)

Nyirokrégió:

- Szövettanilag negatív lágyékajlat: nincs kezelés
- Áttét egy inguinális nyirokcsomóban: 50 Gy kétoldali N_{ING} ±10-16 Gy „boost” (magas rizikójú területre: érintett oldalra, ECE vagy R+)
- Többi esetben: 50 Gy kétoldali N_{ING} +kismedencei nyirokrégióra (N_{IE} , N_{IP} , N_{OBT} , N_{COM} , N_{SAC}) +10-16 Gy „boost” makroszkópos nyirokcsomókra és/vagy magas kockázatú területre (ECE, R+)

Palliatív besugárzás. Palliatív RT-t panaszt okozó (fájdalom, vérzés, neurológiai tünetek stb.) inoperábilis primer daganat és/vagy nyirokcsomóáttét és/vagy távoli áttétek (csont, agy stb.) miatt végzünk. Palliatív radioterápia esetén minél rövidebb, hipofrakcionált kezelésekre törekszünk:

- teljes agyi irradiáció 10x3 Gy, 5x4 Gy (sztereotaxiás besugárzás válogatott esetekben szóba jöhet Isd. speciális besugárzási technikák fejezet)

- csontmetastasis: 10x3 Gy, 5x4 Gy, 1-2x 8Gy
- loko-regionális betegség: 10x3 Gy, 5x4-5,5 Gy (3 frakció/hét), 4-6x6 Gy (1 frakció/hét): A kezelést mind 2D, mind 3D tervezés alapján végezhetjük.

Disszeminált csontáttétek esetén szisztémás izotópkezelés (Strontium-89, Samarium-153) is szóba jöhet. Fájdalomcsillapító hatékonysága a külső besugárzásával megegyezik, indikációja az áttétek számától, a korábbi kezelésektől, a beteg általános állapotától függ.

Rizikószervek. A sugárterápia rizikószervei: herék, húgyhólyag, végbél, anus, sigmabél, vékonybél, femur fej-nyak, cauda equina.

Sugárterápiás mellékhatások. Korai mellékhatásként akut bőrgyulladás, súlyosabb esetben nedvedző alapú hámlévalás, nyálkahártya gyulladás (mucositis), húgycsőgyulladás (urethritis), valamint a végbél-vastagbél-anális régió nyálkahártya-gyulladása fordul elő. Késői mellékhatások közé tartozik a pénis postirradiációs hegesedés, torzulása, lágyrésznecrosis, teleangiectasia, húgycsőszűkület, inkontinencia, végbél-sigmabél krónikus nyálkahártya-gyulladása. Az alsó végtagi lymphoedema (azaz a nyirokelfolyás akadályozottsága miatt kialakuló alsó végtagi duzzanat) kockázata növekszik a lágyékajlati nyirokcsomó-disszekcióval, az eltávolított és/vagy érintett nyirokcsomók növekvő számával, valamint a kétoldali inguinális±kismedencei radioterápia alkalmazásával.

Húgyhólyagdaganatok

Általános elvek

A húgyhólyagdaganatok a rosszindulatú daganatok 2-7%-át adják. Leggyakoribb az iparilag fejlett országokban (Európa, USA) és a schistosomia-fertőzött területeken (Afrika, Közel-Kelet).

Előfordulása a nők és férfiak között 1:3-hoz, leggyakoribb 60-70 év között. Ugyancsak nagyobb számban fordul elő a fehérbőrű, mint az afro-amerikai lakosságban.

Az urotheldaganatok panurothelialis természetűek, tehát a húgyutakban bárhol előfordulhatnak (kehely, pyelon, ureter, hólyag, húgycső), ezért többszörös lokalizációra mindig gondolni kell.

Kialakulásában a legfontosabb kockázati tényező a dohányzás, mely 2-6x-os rizikót is jelenthet. A hólyagdaganat ugyanakkor a leggyakoribb foglalkozási ártalommal összefüggő rákos megbetegedés. A gumi-, festék-, bőr-, benzin-, nyomda, -autóiparban használt aromás aminok, policiklikus aromás szénhidrogének bizonyítottan emelik a daganat rizikóját. Ismeretesek táplálkozással (koffein, ciklamátok), illetve gyógyszerfogyasztással (fenacetin, cyclophosphamid) összefüggő faktorok, de etiológiai tényezők lehetnek a krónikus gyulladások, vírusok, kismedencei sugárkezelések is.

Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás

A diagnózis idején a daganatok 85%-a hólyagra lokalizálódik, míg 15%-uk már regionális vagy távoli áttétet ad.

Prognózis és kezelés szempontjából döntő jelentőségű a **daganat mélybeterjedése és a malignitás, azaz a differenciáltsági foka** (Gr. 1, Gr. 2, Gr. 3).

Az húgyhólyag daganatait a **mélybeterjedéstől** függően **felületes, nem-izominvazív** (T₁) és **izominvazív** (hólyagfali izomréteg, majd perivesicalis zsírszövetbe, ill. környező szervekre terjedő T₂-T₄) csoportba soroljuk. A két tumortípus prognózisa és ebből kifolyólag kezelése is különböző. A felismeréskor a hólyagrakok 65-70%-a felületes és 30-35 %-a infiltratív. Későbbiekben a felületes tumorok 10-20%-a válik invazívvá.

Minél nagyobb méretű, minél több lokalizációban fordul elő, minél mélyebbre terjed és minél differenciálatlanabb egy felületes tumor, annál nagyobb valószínűséggel recidívál, sőt annál nagyobb az esélye a magasabb stádiumba történő progresszióknak.

Az invazív húgyhólyagdaganat helyileg először a hólyagfali izomréteget, majd a környező zsírszövetet, szerveket (prostata, ondóhólyag, hüvely, cervix, medencefal) infiltrálja. Regionális áttéteket a kismedencei nyirokcsomókba ad (N_{IE}, N_{IP}, N_{OBT}, N_{COM}, N_{SAC}). Távoli áttétek leggyakrabban a csontokban, májban és tüdőben jelennek meg.

Az uroepithelialis daganatok mélybeterjedése, invazivitása és differenciáltsági foka egyenes arányban áll a metastasisok fellépésével és a várható élettartammal. Az ötéves túlélés aránya 70%, ha a tumor nem lép túl a submucosán, 30%, ha a daganat a felületes hólyagizomzatot érinti, és csak 15-20%, ha a mély izomrétegbe terjed.

Húgyhólyagtumorok TNM-beosztása

- TX** Primer tumor nem ítélt meg
- T0** Nincs kimutatható tumor
- Tis** In situ carcinoma
- Ta** Papillaris nem invazív tumor
- T1** Subepithelialis kötőszövetbe terjedő tumor
- T2** Felületes izomrétegbe terjedő tumor
- T2a** A tumor infiltrálja a belső izomréteget
- T2b** A tumor infiltrálja a külső izomréteget
- T3** A perivesicalis zsírszövetet infiltrálja a tumor
- T3a** Microscopos perivesicalis tumoros infiltráció
- T3b** Macroscopos perivesicalis tumoros infiltráció
- T4** A prostatára, medencefalra, nőknél vaginára, uterusra, mindkét nemnél a hasfalra terjedő tumor
- T4a** A tumor a prostatára, vaginára, uterusra terjed
- T4b** A tumor a medencefalra, hasfalra terjed

- Nx** Regionális nyirokcsomók nem ítélt meg
- N0** Nincsenek regionális nyirokcsomó-metastasisok
- N1** 2 cm-nél kisebb, soliter nyirokcsomóáttét
- N2** Soliter, >2-5 cm átmérőjű vagy többszörös nyirokcsomóáttét, ha egyik átmérője sem haladja meg az 5 cm-t
- N3** 5 cm-nél nagyobb áttétek

- M0** Távoli áttét nincs
- M1** Távoli áttét

Szövettan

A húgyhólyag daganatainak 90-95%-a hámeredetű. A nem hámeredetű tumorok (sarcoma, lymphoma, haemangioma, melanoma) igen ritkák. A hámeredetű tumorok 90%-a az urothel átmeneti sejtes (transitocellularis) tumora, 5-7%-a laphámrák, 1-3%-a pedig adenocarcinoma

Ahogy azt korábban említettük a hólyagdaganatok felszínes és izominvazív csoportba oszthatók. Emellett a növekedési mintázatuk is változatos, lehet papilláris, azaz a lumenbe elődomborodó, exofitikus növedék, vagy széles alapon ülő sessilis elváltozás, avagy lapos, az ép húgyhólyag hámból nem elődomborodó, cystoscoposan nem látható tumor.

A nem invazív daganatok közül kiemelendő az *in situ carcinoma*, mely a húgyhólyag lapos elváltozása. Gyakran fordul elő már meglévő, látható húgyhólyagdaganat mellett vagy akár önálló jelenségként is. Az *in situ carcinoma* viszont differenciálatlan (Gr. 3), agresszív tumornak tartandó. Veszélyüket nemcsak a rendkívül magas recidívahajlam okozza (50-90% 5 éven belül), hanem az a tény is, hogy a visszatérő daganatok gyakran már nem felületesek, hanem izominfiltratív tumor képében jelentkeznek. Diagnosztikájában legfontosabb a vizeletcytológia.

Tünetek

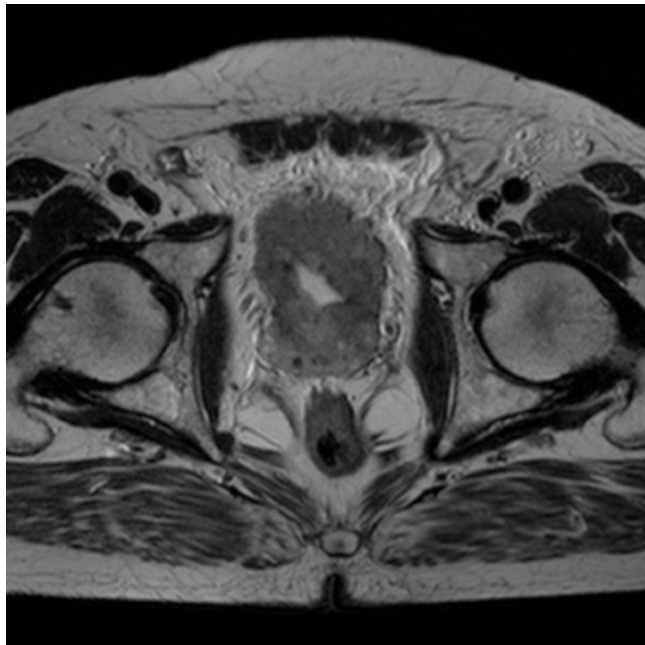
A betegek döntő többségénél jelentkezik visszatérő vagy állandó mikroszkópos vagy makroszkópos vérévelés (haematuria). Ezért minden tisztázatlan haematuria gondos kivizsgálást igényel. A betegek egy részénél fájdalmas, gyakori vizeletelési inger is fellép részben a daganat okozta irritáció vagy csökkent hólyagkapacitás miatt. Ritkábban, társuló húgyúti infekció is színezheti a képet vagy a húgyvezeték-szájadék elzárása révén vesegörcs is jelentkezhet. Előrehaladott stádiumban deréktáji fájdalom (veseüreg-rendszeri pangás), valamint távoli áttétek okozta tünetek jelentkezhetnek.

Diagnosztikai algoritmus

Az első diagnosztikai lépés klinikai gyanú esetén a hólyagtükrözés, azaz cystoscopya. Segítségével képet kaphatunk a daganat nagyságáról, makroszkópos megjelenéséről, számáról, lokalizációjáról, környezetéről.

Amennyiben tumor látható, transurethralis reszekció (TUR) végzendő. A beavatkozás célja a tumor eltávolítása, szövettani diagnózis nyérése, a mélységi terjedés, izominfiltráció megállapítása. Amennyiben a szövettani mintavétel nem tartalmaz simaizmot, nem tekinthető komplettnek és ismétlése indokolt. Ez kulcsfontosságú, mert, ahogy azt már korábban említettük, a felületes és invazív daganatok terápiája lényegesen különbözik egymástól. A húgyhólyag cystoscopyos képe és a szövettani vizsgálat eredménye alapján lehet dönteni a további kezelés mikéntjéről.

A cystoscopyosan nem látható elváltozások (*in situ cc*) kizárása céljából az uroepithel térkép biopsziája (mapping) végezhető. A hólyagnyálkahártya cystoscopyosan, normál fény mellett nem látható elváltozásai (*in situ carcinoma, dysplasia*) fotodinamias módszerrel akár láthatóvá is tehető. Fontos kiegészítő vizsgálat a vizeletcytológia, melynek segítségével vizeletben megjelenő tumorsejtek kimutathatók, 50-90%-os valószínűséggel jelzik a daganat jelenlétét. Érzékenyebb és specifikusabb módszer a flow cytometria és karyometria. Pozitív vizeletcytológia, negatív cystos-



10.1. ábra: Nagy kiterjedésű, környezetét infiltráló hólyagtumor axialis MR-képe

copia esetén a felső húgyutak, illetve prostata vizsgálata feltétlenül indokolt. Ígéretes módszerek tűnik az intravesicalis UH-vizsgálat, mellyel a tumor fali terjedése jól megítélhető.

A környezethez való viszony, extravescalis terjedés, nyirokcsomó- és távoli érintettség kimutatására mellkas-has CT, kiegészítő jelleggel MR-vizsgálat javasolt. Klinikailag indokolt esetben csontscintigraphia elvégzése is szükséges. A felső húgyutak tisztázása céljából vizeletcytológia, CT,- MR-urographia végezhető. A PET/CT érzékeny módszer a nyirokcsomó, távoli áttétek kimutatására, valamint jelentős szerepe van reziduális tumor vagy recidíva kimutatásában.

Terápia

Felületes hólyagtumorok kezelése. A nem invazív tumorok kezelésének elsődleges célja, hogy csökkentjük a recidívák kialakulásának, egyben azok magasabb stádiumba történő progressziójának valószínűségét. A felületes hólyagdaganatok (Ta, T1) kuratív kezelése TUR-al történik. A reszekció természetesen csak akkor kuratív, ha annak során a látható tumor teljes egészében eltávolításra került, és a hólyagnyálkahártya többi része ép. Erről a korábban már említett térkép-biopsziával, ill. az eltávolított tumor alapján, széleiből vett szövetminták segítségével győződhetünk meg. A felületes tumorok kezelésében a TUR alternatívája lehet a laeseres kezelés vagy parciális cystectomya.

Magas kockázatú, felületes tumorok esetén 50-90%-ban várható recidíva, ezért ezekben az esetekben a TUR-t követően kötelező hólyagöblítést, -instillációt végezni. A hólyagöblítést – mely valójában egy felületi citotoxikus kezelésnek felel meg – kemoterápiás szerekkel (pl. Mitomycin C, Epirubicin) vagy immunstimulátorokkal végezzük (BCG-kezelés).

Magas kockázatot jelentenek a következő tumorok: recidíva, Gr. 3 nem invazív (pTa) papilláris carcinoma, lamina propriát érintő tumor (pT1), többgócúság (>3 góc), nagy méretű tumor.

Az instilláció a recidívaarányt 50-70%-kal csökkentheti.

Izominfiltratív tumorok kezelése (T2-T4). Az izominfiltráló, de környező szervekre nem terjedő, nyirokcsomóáttétet nem adó daganatok (T2-T3, N0,M0) esetében a leghatékonyabb eljárást a radikális cystectomya adja, mely kiegészítő onkológiai kezelés nélkül is 80% körüli 5 éves túlélést nyújt. Ha a regionális nyirokcsomók érintve vannak az életkilátás meredeken esik, körülbelül 30%. A műtét nemcsak a hólyag, hanem férfiaknál prostata, ondóhólyagok, nőknél méhtest- és függelék, mellső hüvelyfal és a regionális nyirokcsomók eltávolítását is jelenti. A vizelet elvezetésére számos műtéti megoldás ismert, de a legjobb életminőséget a bélből képzett „új hólyag” adja.

Az utóbbi években új ajánlásként a sebészi beavatkozás előtt neoadjuváns kemoterápia végezhető. Számos, nagy beteganyagot feldolgozó vizsgálat megerősítette, hogy a neoadjuváns kemoterápiában részesülő betegeknek a teljes túlélés szignifikánsan nő, a hólyagdaganatos halálozás pedig szignifikánsan csökken a csak sebészi ellátást kapó betegekhez képest. Adjuváns

kemoterápiás kezelés csak akkor javasolt, ha a beteg magas kockázatú (érintett rezekciós szél, nyirokcsomó pozitivitás, Gr. 3 tumor, pT3-T4) és nem részesült neoadjuváns kezelésben.

Válogatott esetekben (Isd. lejjebb) a szervmegőrzés céljából a radikális műtét alternatívája lehet a kuratív célú szimultán radiokemoterápia (RKT), mellyel 50-75%-ban érhető el komplett remisszió, az 5 éves átlagos túlélés 48-63%, az 5 éves átlagos túlélés megtartott hólyaggal 41-42%. Amennyiben recidíva jelentkezik, a cystectomya salvage kezelésként még mindig elvégezhető.

Masszív extravasicalis terjedést mutató és/vagy a környező szerveket infiltráló és /vagy nyirokcsomóáttéteket adó daganat esetén kuratív megoldást a műtéttől nem várhatunk. Befolyásolhatatlan vérzés vagy daganatos zsugorhólyag okozta kínzó vizelési panaszok esetén palliatív célzatú cystectomya megkísérelhető. Hatékony palliáció várható a sugárkezeléstől is.

Metastaticus tumorok kezelése. Az irrezekábilis és/vagy metastaticus tumorok tüneti kezelése elsősorban kemoterápiával történik. Leggyakrabban használt szerek: gemcitabin, cisplatin, methotrexat, vinblastin, doxorubicin. Fontos a gondos betegszelekció ebben a betegcsoportban is. A kezdetben irrezekábilis, de kemoterápia mellett nagy regressziót mutató primer tumor vagy soliter metastasis esetén műtéti eltávolítással a túlélés javítható. Az áttét okozta tünetek RT-val jól palliálhatók

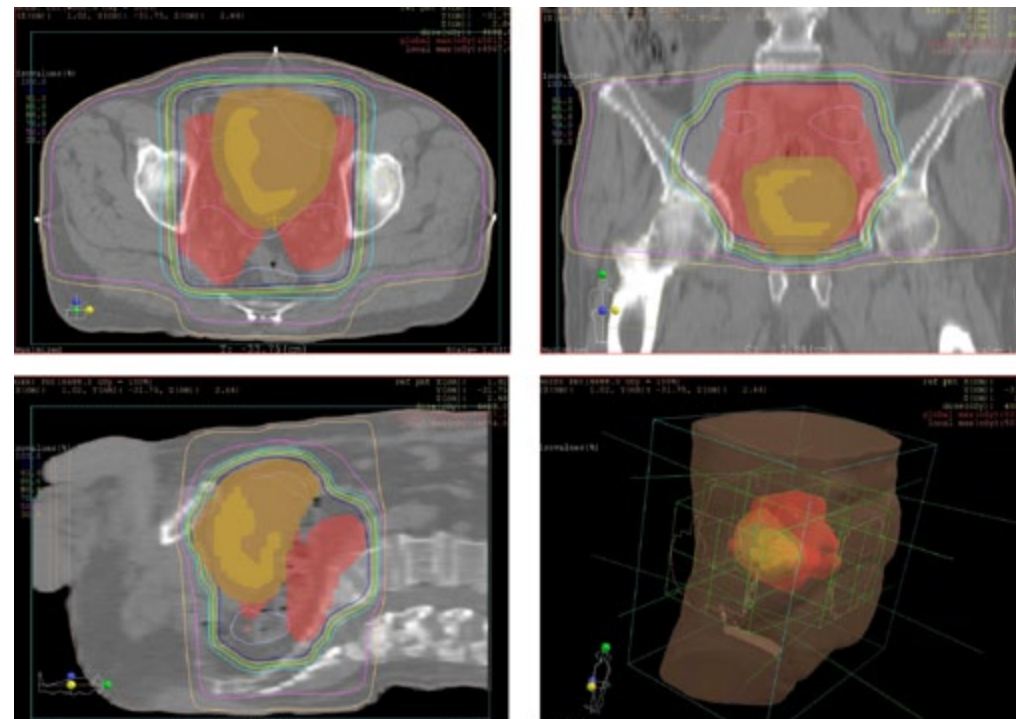
Sugárterápia

Általános szempontok. A sugárkezelésnek jelentős szerepe van a húgyhólyagtumorok ellátásában. Szerepet kap

- az inoperábilis daganatok palliatív ellátásában,
- az operábilis daganatok kuratív kezelésében, ha a beteg a műtétet visszautasítja, vagy a műtét kontraindikált
- kemoterápiával kombinálva a cystectomya helyettesítésében szervmegtartó céllal

Sugárforrásként nagy energiájú (többnyire 15-18 MeV) fotonbesugárzást használunk CT alapú 3D tervezés alapján.

A céltérfogatot a hólyag±makroszkópos tumor±nyirokcsomók képezik. A sugárterapeuta számára e régió kezelése nagy kihívás, mivel a kezelendő céltérfogat volumene, helyzete folyamatosan változik a hólyag telítettségének függvényében. A szimulációs protokollban sincs konszenzus, az Intézeti protokollok változatosak. Az üres hólyag jobban reprodukálható, viszont a telt hólyagnál az ép hólyagnyálkahártyája jobban védhető, a belek dózisterhelése pedig kisebb. Mindezen okok miatt a klinikai gyakorlatban a hólyagot 1,5-2 cm-es biztonsági zónával sugarazzuk.



10.2. ábra: Hólyagtumoros beteg 3D alapú besugárzási terve, 3 síkú, valamint 3 D rekonstrukcióban. Látható, hogy a hólyagból (sárga felhő) és a nyirokregiókból (piros felhő) álló céltérfogatot körülveszi a 4 mezőből (2-2 opponáló) kiszolgáltatott dózis (sötétkék vonal)

A jövő a képvezérelt adaptív sugárterápiájáé ebben a lokalizációban. Ennek egy példája, hogy az adott betegről több, különböző hólyagteltségi fázisban készült CT-t, egyben terápiás tervet készítettünk. Amennyiben rendelkezésünkre áll lágyrész-leképezést nyújtó képi támogatás (CBCT, UH) a kezelő helységben, a hólyag aktuális teltségi állapota és vele együtt – ha ábrázolódik – a makroszkópos tumor pozíciója is megjeleníthető, így a pillanatnyi állapotot leginkább közelítő terápiás tervet kiválaszthatjuk és lekezelhetjük.

Definitív RT/RKT. Tis-Ta felületes tumoroknál sugárkezelés nem szükséges. Definitív RT/RKT indikálható gyakorlatilag valamennyi tumornál, amennyiben műtéti megoldás nem jön szóba (belgyógyászati okok, beteg elutasítja stb).

A definitív radioterápia önmagában többnyire elégtelen, viszont kemoterápiával kombinálva, nemcsak hatékonyabb, hanem válogatott esetekben kiváló hólyagmegőrzést is szolgál.

Amennyiben a sugárterápiát önmagában végezzük, hiperfrakcionált, naponta több, kisebb frakcióban leadott kezelés javasolt, mert javítja a lokális kontrollt és túlélést.

A céltérfogat a hólyag és a kismedencei nyirokcsomók (N_{IE} , N_{II} , N_{OBT} , N_{COM} , N_{SAC}). Az összdózis 50-65 Gy, a húgyhólyag+medencére 45-50 Gy-ig, majd a hólyagra további 10-20 Gy, 1,8-2 Gy/nap frakciódózissal.

A **szimultán RKT** keretében a RT-t többnyire cisplatinnal kombinálják. A RKT a következő esetekben tűnik a legeredményesebbnek és nyújtja a legjobb hólyagmegőrzést:

- komplett TUR, azaz nincs maradék makroszkópos tumor TUR után
- nincs húgyvezeték-tágulat,
- nincs in situ cc,
- egygócú a tumor,
- ép hólyagfunkció.

A *szervmegőréssel indikált RKT* sémája a következő.

Első lépésben szimultán RKT-t adunk 40-50 Gy összdózissal a teljes hólyagra ±regionális nyirokcsomókra (izominvazív daganatoknál a nyirokrégiók kezelése kötelező). Ezt követően cystoscopiát, vizeletcytológiát végzünk. Amennyiben reziduális daganat igazolódik, cystectomya végzendő. Ha teljes a remisszió, további 10-15 Gy kiegészítő dózis adható a hólyagra. Amennyiben a követés során kontroll cystoscopia, cytológia recidív daganatot igazol, a salvage cystectomya még mindig elvégezhető.

Amennyiben a RKT nem a szervmegőrzést szolgálja, az előírt kuratív dózis megszakítás nélkül leadható.

Postoperatív RT. Kevés adat áll rendelkezésre a postoperatív RT-val kapcsolatban. A besugárzás kihívását a környező rizikószervek, elsősorban a bélből képzett hólyag vagy az egyéb vizeletelvezető megoldások fizikai közelsége és ebből adódó potenciális mellékhatások rizikója adja. Adjuváns irradiáció indikálható érintett rezekciós szél, makroszkópos reziduum, pT3-T4 betegség esetén. A javasolt összdózis: 40-45 Gy. A további dózisznövelés egyedi mérlegelést kíván tekintettel a magas toxicitásra (maximum 10-15 Gy). Mivel e betegeknél ugyancsak nagy számban jelennek meg távoli áttétek, első vonalban kemoterápiával kezelendők.

Palliatív besugárzás. Palliatív RT-t panaszt okozó (fájdalom, vérzés, neurológiai tünetek stb.) inoperábilis primer daganat és/vagy nyirokcsomóáttét és/vagy távoli áttétek (csont, agy stb) miatt végzünk. Palliatív radioterápia esetén minél rövidebb, hipofrakcionált kezelésekre törekszünk:

- teljes agyi irradiáció 10x3 Gy, 5x4 Gy (sztereotaxiás besugárzás válogatott esetekben szóba jöhet lsd. speciális besugárzási technikák fejezet)
- csontmetastasis: 10x3 Gy, 5x4 Gy, 1-2x 8Gy

- loko-regionális betegség: 10x3 Gy, 5x4-5,5 Gy (3 frakció/hét), 4-6x6 Gy (1 frakció/hét): A kezelést mind 2D, mind 3D tervezés alapján végezhetjük.

Disszeminált csontáttétek esetén szisztémás izotópkezelés (Strontium-89, Samarium-153) is szóba jöhet. Fájdalomcsillapító hatékonysága a külső besugárzásával megegyezik, indikációja az áttétek számától, a korábbi kezelésektől, a beteg általános állapotától függ.

Rizikószervek. Vékony-vastagbelek, sigmabél, végbél, hüvely.

Mellékhatások. A hólyag nyálkahártyájának korai sugárreakciója tulajdonképpen steril cystitis, ami azonban szinte mindig felülfertőződik. Antibiotikum, bő folyadékfogyasztás a tüneteket enyhíti. Akut mellékhatások közé tartozik még a radioenteritis, ill. proctitis következményes hasmenéssel, tenezmussal, esetenként véres székllettel. Tüneti szerekkel, diétás megszorításokkal többnyire uralható. A hólyag kényszerű túldozírozás esetén késői zsuporhólyag kialakulásával kell számolni. További késői mellékhatás közé tartozik a hólyag, végbél, sigma krónikus nyálkahártyagyulladás, vérzés, inkontinencia.

A vese daganatai

Általános elvek

A vese daganatainak száma világszerte növekvő tendenciát mutat, melyet részben az emelkedő átlagéletkorral, részben a képalkotó eljárások elterjedésével magyaráznak. A vesetumor a világon a 14. leggyakoribb daganatos megbetegedés, mely az összes malignómák 2%-át teszi ki. Magyarországon a gyakoriság az elmúlt 10 évben nem változott (2010-ben 2074 új beteg). A komplex terápia, elsősorban sebészet és szisztémás kezelés hatékonyságának növekedésével az 5 éves túlélés az USA-ban több mint 10%-kal nőtt. Az EU-ban a mortalitás az 1990-es évektől stabilizálódott.

A daganat legalábbis kezdetben jól körülhatárolt. Az esetek kb. 5%-ában többgócú, esetleg kétoldali. A vesetumorkok etiológiájában számos kockázati tényezőt ismerünk, köztük az életkor (időskorban gyakoribb, 50-70 éves kor betegsége), származás (ázsiai populációban ritkább), nem (férfiakban 2x gyakoribb, mint nőkben), dohányzás, fenacetil tartalmú fájdalomcsillapítók, kadmium, azbeszt, ékezési szokások, obesitás, krónikus betegségek (krónikus veseelégtelenség, magas vérnyomás, cukorbetegség) és dialízis. Mindemellett genetikailag öröklődő familiáris daganatokról is tudunk.

Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás

Lokálisan a daganat a vesemedencébe törhet vagy perirenalis zsírszöveten keresztül infiltrálhatja a Gerota fasciát, mellékveséket, környező szerveket. Gyakori a vena renalis, v. cava trombózis is.

Jellemző a korai hematogén, lymphogén szórás. A regionális, köztük hilaris, paraaorticus, paracavalis nyirokcsomók 30%-ban már a diagnóziskor érintve vannak. Távoli áttét leggyakrabban a vena cava útján a tüdőben, aztán májban, csontban, lágyrészekben fordul elő, de nem ritka a máj, agy, mellékvesék, nem-regionális nyirokcsomók érintettsége sem.

Rossz prognózisra utal a vesetokáttörés, veseüregrendszerbe törés, intratumoralis érinvázió, vénás rendszerbe törés, nyirokcsomó vagy távoli szervi áttét, a férfi nem. Prognosztikai szempontból legfontosabb a stádium, a differenciáltsági fok.

A vesedaganat szempontjából megállapíthatjuk, hogy a tokáttörést még nem mutató T1-T2 daganatok 5 éves túlélése 60-90% között van. Nyirokcsomóáttét esetén a túlélés 20% alatti, távoli áttét esetén 10% alatti az érték.

Veseparenchyma tumorainak TNM-beosztása

- Tx** Primer tumor nem ítéhető meg
T0 A primer tumor jelenléte nem igazolható
T1 A tumor legnagyobb átmérője ≤ 7 cm, csak a vesére terjed ki.
T1a A tumor legnagyobb átmérője ≤ 4 cm, csak a vesére terjed ki.
T1b A tumor legnagyobb átmérője > 4 cm, de ≤ 7 cm, csak a vesére terjed ki
T2 A tumor > 7 cm, csak a vesére terjed ki
T3a A tumor ráterjed a mellékvesére vagy a perinephricus szövetekre, de nem infiltrálja a Gerota-fasciát
T3b A tumor betérjed a v. renalisba vagy a v. cavába
T4 A tumor áttörte a Gerota-fasciát és involválja a környező szerveket
- Nx** Regionális nyirokcsomók nem ítéhetőek meg
N0 Nincs regionális nyirokcsomó-metastasis
N1 1 db 2 cm-nél kisebb, azonos oldali nyirokcsomó-metastasis
N2 1 db 2-5 cm közötti nyirokcsomó-metastasis vagy több nyirokcsomó-metastasis, de legnagyobb átmérőjük nem haladja meg az 5 cm-t
N3 5 cm-nél nagyobb nyirokcsomó-metastasis
- Mx** Távoli áttét nem ítéhető meg
M0 Nincs távoli metastasis
M1 Távoli metastasis mutatható ki

Klinikai stádiumbeosztás

Stádium I	T1 N0 M0
Stádium II	T2 N0 M0
Stádium III	T1-3b N0-1 M0
Stádium IV	T4 N0-3 M0 T1-4 N2-3 M0 T1-4 N0-3 M1

Szövetten

Lehetnek hám- és kötőszöveti eredetűek, biológiai viselkedésüket tekintve jó- és rosszindulatúak. Kiindulhatnak a vese burkaiból, a veseparenchyma sejtjeiből, a veseüregrendszer bélelő urotheliumból, valamint ritkán előfordulhatnak a vesében áttéti daganatok. A veserák **leggyakoribb formája a vesesejtes carcinoma** (90%), melynek 85%-a világos sejtes típus. Ezek a daganatok a proximális kanyarulat csatornák hámsejtjeiből származnak és így adenocarcinomának tarthatók.

Tünetek

A klasszikus tünethármas, a haematuria, fájdalom, tapintható resistencia együttesen csak ritkán észlelhető és rossz prognózis jele. A **makroszkópos haematuria és/vagy a fájdalom** a két **leggyakoribb** tünet, amivel a klinikai rutinban találkozunk. Az UH-vizsgálatok bevezetésével és rutinszerű alkalmazásával emelkedik a tünetmentes, véletlenül felfedezett vesedaganatok száma. A v. renalis, v. cava inferior tumorinváziója varicocelét, alsó végtag oedemát, nephrosis syndromát, tüdőemboliát, Budd–Chiari-syndromát hozhat létre.

A daganat által termelt hormonok vagy hormonszerű anyagok (parathormon, erythropoetin, renin, prostaglandinok, ACTH, prolactin stb.) következtében különféle hormonális tünetek jöhetnek létre (**paraneopláziás tünetek**). Szisztémás toxikus hatás magyarázhatja a tumorral járó lázat, hepato-renalis dysfunctiót, étvágytalanságot, gyengeséget, gyomorpanaszokat, anaemiát stb. Előfordul, hogy a távoli áttétek okozta tünetek (tüdő, csontok, máj, agy) vezetnek el az elsődleges vesedaganat felismeréséhez.

Diagnosztikai algoritmus

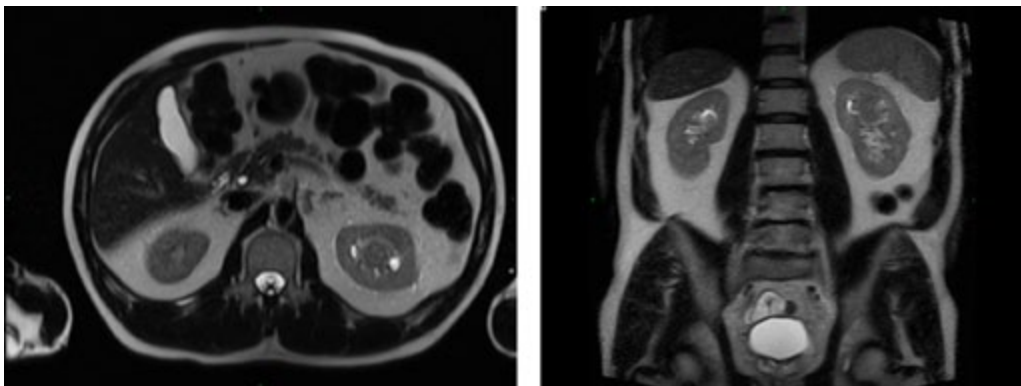
Az UH-vizsgálatok jelentősége és szerepe vitathatatlan a szűrésben, a daganat műtét előtti kóris-méjében és a betegek műtét utáni követésében egyaránt. **Az UH-on** a vesetumor élesen körülírt



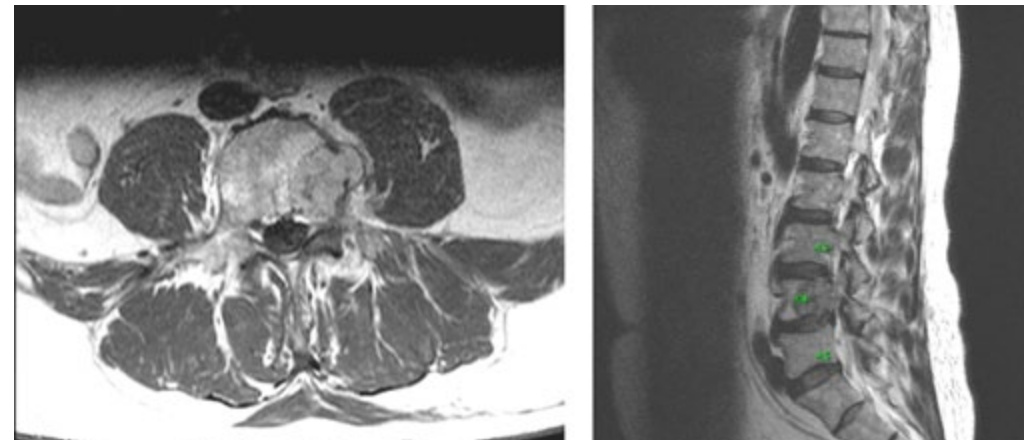
10.3. ábra: Nagy kiterjedésű bal oldali vesetumor axialis CT-képe

vagy infiltratív, a normál szerkezetet megbontó, többnyire inhomogén, izo- vagy hiporeflektív képletként ábrázolódik, melyben Doppler-jelek detektálhatók. UH-vizsgálattal kimutatott vesetumor vagy annak gyanúja esetén a „gold standard” vizsgálat **a mellkas-has-CT**.

A tumor tényének igazolása mellett alkalmas a klinikai stádium, a perirenalis tér, a hasi nagyerek, retroperitonealis nyirokcsomók, mellékvesék, másik oldali vese és a máj megítélésére is. A CT-angiographia lehetőséget nyújt a daganat, ill. ép vese vérellátásának, ereinek non invasiv vizsgálatára. A daganaton belüli és a daganatos vesén kívüli további szerkezeti eltérések pontosabb feltárása az **MRI-től** várható.



10.4. ábra: Bal oldali kisméretű vesetumor axiális és coronalis MR-képe



10.5. ábra: Vesetumor lumbalis gerincbe adott csontáttétjének axiális és sagittalis MR-képe

A csontmetastasisok gyakorisága miatt csontfájdalmak, emelkedett alkalikus foszfatáz esetén csontizotóp készítése is javasolt. Amennyiben klinikailag indokolt, pl. myelon kompresszió vagy agyi metastasis, kiegészítő MR-vizsgálatok is javasoltak.

Terápia

Sebészet

1. *Nephrectomia*. Klinikailag lokalizált betegségnél az egyetlen kuratív megoldás a daganat (I-II stádium-nephronkímélő sebészet) vagy az érintett vese (II-III stádium) sebészi eltávolítás a (nephrectomia). Palliatív jelleggel nephrectomia IV stádiumban is elvégezhető, ha a beteg jó általános állapotban van, mert a gyógyszeres kezelés hatékonysága fokozható.

Nephrectomia során a daganatos vese a perirenalis zsírszövettel együtt, a Gerota fascia megtartásával kerül eltávolításra. A mellékvese rutinszerű eltávolítása felesleges, nagyméretű felső pólusú daganat illetve direkt ráterjedés gyanúja esetén szükséges. A v. cava inferiorba tört tumor esetén (4-10%), ha nincsenek kiterjedt nyirokcsomó- és/vagy távoli szervi áttétek, a kórjóslat nem kilátástalan, ezért a beteg általános állapotának függvényében a tumorthrombus eltávolítása megkísérelendő. A radikális lymphadenectomia terápiás értéke vitatott, elvégzése elsősorban lokálisan előrehaladott stádiumú tumorok mellett észlelt megnagyobbodott nyirokcsomók esetén indokolt. Azonos oldali soliter tüdőmetastasis esetleg eltávolítható a nephrectomiával egy ülésben.

Az utóbbi időkben egyre inkább elterjedtek a *nephronkímélő műtéti megoldások*, melyek során csak a tumort vagy a vese tumoros részét távolítják el. Vesetumor-eltávolítás végezhető kisméretű

primer tumor (< 5cm) esetén, amennyiben az ellenoldali vese ép. Nagyobb méretű daganatoknál is megengedett, ha a betegnek csak egy veséje van, vagy csak az eltávolítandó vese működőképes, vagy egyidejűleg jelentkező kétoldali vesedaganatról van szó.

A műtétek invazivitása egyértelműen csökken, napjainkban mind a nephrectomia, mind a vese-tumor rezekció végezhető laparoscópos eljárással, szemben a nyílt műtéti feltárással. Az onkológiai eredményesség hasonló, viszont kisebb műtéti megterheléssel, gyorsabb gyógyulással jár.

Sugárterápia. A sugárkezelés lehet preoperatív, postoperatív vagy palliatív célú. Vesetumor esetében definitív irradiációt gyakorlatilag nem végzünk. Sugárforrásként legalább 6 MV energiájú fotonbesugárzást használunk. Tekintettel, hogy a céltérfogatot számos rizikószerv övezi, **CT-ala-pú 3D tervezés** javasolt.

A *posztoperatív sugárkezelés* indikációja elsősorban az érintett sebészi szél, periirenális érintettség (pT3, pT4), intraoperatív tumorsérülés, valamint regionális nyirokáttek jelenléte. A céltérfogatot a veseágy ± regionális nyirokcsomók képezik (periirenális, hiláris, paraaortális, interaortocavális-és jobb oldali tumornál paracavális nyirokcsomók).

Az összegőcdózis 46-50 Gy 1,8-2 Gy napi frakciódózissal, melyet szűkített mezőből a tumorágyra 10-15 Gy dózissal kiegészíthetünk.

A *preoperatív radioterápia* javíthatja az eltávolítási esélyeket irrezekábilis, lokálisan előrehaladott, N0,M0 tumoroknál. A céltérfogatot az érintett vese±regionális nyirokcsomók. Az összegőcdózis 46-50 Gy 1,8-2 Gy napi frakciódózissal.

Rizikószervek: ellenoldali ép vese, gerincvelő, máj, vékony és vastagbelek.

A veseágy besugárzásánál a leggyakoribb *korai mellékhatások* elsősorban gastrointestinalis eredetűek, köztük hányinger, hányás, hasmenés. Tüneti szerekekkel, diétás megszorításokkal többnyire uralható. *Késői mellékhatások* a radiogén nephropathia, -myelitis illetve májkárosodás, melyek körültekintő tervezéssel, megfelelő technikával elkerülhetők.

Inoperábilis, kiterjedt, szimptomatikus tumorok és távoli metastasisok esetén palliatív irradiációt végezhetünk.

Palliatív sugárterápia. Palliatív RT-t panaszt okozó (fájdalom, vérzés, neurológiai tünetek stb.) inoperábilis primer daganat és/vagy nyirokcsomóáttét és/vagy távoli áttétek (csont, agy stb.) miatt végzünk. Palliatív radioterápia esetén minél rövidebb, hipofrakcionált kezelésekre törekszünk:

- teljes agyi irradiáció 10x3 Gy, 5x4 Gy (sztereotaxiás besugárzás válogatott esetekben szóba jöhet, lsd. speciális besugárzási technikák fejezet)
- csontmetastasis: 10x3 Gy, 5x4 Gy, 1-2x 8Gy
- loko-regionális betegség: 10x3 Gy, 5x4-5,5 Gy (3 frakció/hét), 4-6x6 Gy (1 frakció/hét). A kezelést mind 2D, mind 3D tervezés alapján végezhetjük.

Disszeminált csontáttétek esetén szisztémás izotópkezelés (Strontium-89, Samarium-153) is szóba jöhet. Fájdalomcsillapító hatékonysága a külső besugárzásával megegyezik, indikációja az áttétek számától, a korábbi kezelésektől, a beteg általános állapotától függ

Gyógyszeres kezelés. A veserákok gyógyszeres kezelésében jelentős változások zajlottak az elmúlt években. A citokinek helyét lassan, de biztosan átvették a biológiai terápiák.

A vesetumorok kb. 1/3-ában alakul ki relapsus sebészi eltávolítás után, leggyakrabban tüdőáttét formájában. Az adjuvánsan adott citokinek (interferon alfa, interleukin2) nem tudtak felmutatni semmilyen előnyt a teljes túlélés és relapszusmentes túlélés tekintetében, viszont toxicitásuk magas. Jelenleg nincs hatékony adjuváns kezelés közepes és magas kockázatú veserák esetén, de számos klinikai vizsgálat zajlik biológiai terápiákkal, melyek megváltoztathatják a jelenlegi protokollt.

Az áttétes veserákok palliatív szisztémás kezelésében egyeduralkodóvá léptek elő a biológiai terápiák, köztük a vascularis endoteliális növekedési faktorokat blokkoló *bevacizumab*, vagy a tirozin kináz gátló *sunitinib*, *sorafenib*, *pazopanib* vagy az m-TOR-gátló *temsirolimus* (mTOR: mammalian target of rapamycin: jelátviteli utak központi fehérjekomplexének a része).

Heredaganatok

Általános elvek

Az összes rosszindulatú daganat 1-2%-a. Leggyakoribb solid daganattípus 15-34 év között. 95% csírasejtes tumor. Az incidencia világszerte növekszik – az elmúlt 40 évben gyakoriságuk csaknem megduplázódott. A fejlett országokban gyakoriságuk ötször magasabb, mint a fejlődő országokban. A nem-seminoma típus a 20-25. életév, a seminoma a 30-40. életév közöttiekénél gyakoribb. Magyarországon 2010-ben 608 új beteget regisztráltak.

A heredaganatok etiológiája ismeretlen. Biztos rizikófaktoroknak tekinthető a rejtettheréjűség. 20-40-szer gyakrabban jelentkezik heretumor hereretenciával született fiúgyermekeken. Érdekes, hogy az esetek jelentős részében nem is a visszamaradt herében, hanem az ellenoldali, normális helyen kifejlődött testisben alakul ki tumor. Más fejlődési rendellenességekkel, megbetegedésekkel is gyakran társul, mint pl. gyermekkori teratomák, lágyéksérvek, hypopadiasis, hydrokele, hereatrophia, hereatopia, Down-kór, Kleinfelter-szindróma. Egyesek familiáris halmozódást is leírtak, ami genetikus eredetet valószínűsít.

Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás

Lokális terjedés a here burkain keresztül történik:mellékhere, rete testis, tunica albuginea (pT1) tunica vaginalis (pT2) funiculus spermaticus (pT3), majd scrotum (pT4) irányban.

Ha a folyamat a herére lokalizált, de jelen van lymphovascularis invázió, akkor a patológiai stádiuma pT2.

A regionális nyirokcsomók paraaorticusan (PAO) helyezkednek el. Az őrszem nyirokcsomó a vena spermatica vesehilus alatti beömlésénél jobb oldalon pre- és interaortocavalisan, bal oldalon paraaorticusan található. Jobb-bal irányú a nyirokáramlás ebben a magasságban, így a bal oldali heretumorok sokáig egyoldaliak lehetnek, jobb oldaliak viszont bal oldalra nyirokcsomóáttétet adhatnak.

Az anterográd nyirokterjedés útja a következő: Retrocralis, mediastinalis, bal supraclavicularis régió. Retrográd nyirokterjedés az iliacalis nyirokcsomók felé történik.

Távoli áttét leggyakrabban a tüdőben, juxtaregionalis nyirokcsomókban (jobb prognózis), májban, agyban, csontokban van jelen. A tunica albugineát áttörő, scrotumot infiltráló tumoroknál számolnunk kell inguinalis nyirokérintettséggel.

A hosszú távú átlagos daganatspecifikus túlélés igen kedvező, 90-95%-os (ez magában foglalja a kemoterápiával kezelt előrehaladott stádiumú betegek 70-80%-át, az alacsonyabb érték a nem-seminomára, a magasabb a seminomára jellemző), ezért a megfelelő életminőség biztosítása (minél kevesebb mellékhatás) közel olyan fontossá vált, mint a daganatkontroll elérése.

Prognosztikai faktorok:

- TNM (primer daganat stádiuma (T), patológiai/klinikai nyirokcsomó stádium (pN/cN) nyirokcsomók mérete, száma, tokáttörés, juxtaregionalis nyics-k jelenléte, M – távoli áttétek mérete, száma, lokalizációja)
- Tumormarker
- Szöveti altípus
- Beteggel kapcsolatos prognosztikai faktorok
- Terápiás válasz mértéke

Heretumorok TNM-beosztása

pT – primer tumor

pTx Primer tumor nem ítéhető meg.

pT0 Primer tumor nem mutatható ki. A here szövettani vizsgálata, pl.: heg a testisben.

pTis Intratubularis tumor: preinvazív carcinoma (in situ carcinoma).

pT1 A tumor a testisre és a mellékherére terjed és nincs vascularis – lymphaticus érinvázió. A tunica albugineát involválhatja, de a tunica vaginalist nem.

pT2 A tumor beszűri a tunica albugineán túli területeket és/vagy a mellékherét + vascularis és/vagy lymphaticus érinvázió, vagy a tumor a tunica albugineán túl terjed és involválja a tunica vaginalist is.

pT3 A tumor beszűri az ondózsínort ± vascularis lymphaticus érinvázió.

pT4 A tumor a scrotumra terjed ± vascularis lymphaticus érinvázió.

Nx Regionalis nyirokcsomók nem ítéhetőek meg.

N0 Nincsenek környéki nyirokcsomó-metastasisok.

N1 Egy 2 cm-es vagy kisebb nyirokcsomó-metastasis, vagy multiplex nyirokcsomóáttét, de a legnagyobb átmérője < 2 cm.

N2 Egy 2-5 cm közötti, vagy több 5 cm alatti nyirokcsomóáttét.

N3 5 cm-nél nagyobb nyirokcsomóáttét.

M- távoli áttétek Nem ítéhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt.

Mx Nincs képalkotó/patológiai vizsgálatokkal kimutatható nyirokcsomóáttét.

M0 Nem regionalis (juxtaregionalis) nyirokcsomó- vagy tüdőáttétek.

M1a Nem regionalis (juxtaregionalis) nyirokcsomó- vagy tüdőáttétek.

M1b Nem tüdőben levő visceralis áttétek.

Serum tumormarker-szintek

LDH β-HCG (mU/ml) AFP (ng/ml)

S0 Nincs laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros érték

S1 < 1,5 x normál érték < 5000 < 1000

S2 1,5- 10 x normál érték 5000- 50000 1000-10000

S3 > 10 x normál érték > 50000 > 10000

Heretumorok stádiumbeosztása

Stádium 0 pTis pN0 M0 S0-Sx

Stádium I/A. pT1 pN0/N0 M0 S0

Stádium I/B. pT2 – T3-4 pN0/N0 M0 S0

Stádium I/S. bármely T pN0/N0 M0 S1-3

Stádium II/A. bármely T pN1/N1 M0 S0/S1

Stádium II/B. bármely T pN2/N2 M0 S0/S1

Stádium II/C. bármely T pN3/N3 M0 S0/S1

Stádium III/A. bármely T bármely N M1 S0/S1

Stádium III/B. bármely T bármely N M0/M1 S2

Stádium III/C. bármely T bármely N M0/M1 S3
bármely T bármely N M2 bármely S

Tünetek

Korai stádiumban alig jelentkeznek tünetek. A daganat hosszú ideig fájdalom nélkül növekszik. Daganat gyanúját a here tapintási leletének megváltozása veti fel. A beteg vagy orvosa a herében tömött, fájdalommentes csomót tapint. Ritkán a herében fájdalom jelentkezik, a beteg kellemetlen

húzóérzésről panaszkodik. Az esetek egy részében akut mellékhere-gyulladás hívja fel a figyelmet az elváltozásra. Néha hydrokele vagy hematokele fedti el az alapbetegséget.

A kezdeti stádium tünetszegénysége eredményezi, hogy a betegek egy része előrehaladott stádiumban kerül orvoshoz. Az ekkor jelentkező tünetek a metastasisok nagyságától és lokalizációjától függenek. Nagy retroperitonealis áttétek derékfájdalmat, bélelzáródást, húgyvezeték-kompressziót, vesemedence-tágulatot eredményezhetnek. A széteső tumor lázat is okozhat. A gyakori tüdőáttétek csak rendkívül előrehaladott stádiumban okoznak légzési panaszokat vagy vérköpetést. Máj- és agyi áttétek ritkábban fordulnak elő, utóbbiak epileptiform görcsökhez vezethetnek. Egyes csírasejtes daganatok beta-HCG termelése miatt az emlő kétoldali megnagyobbodása is előfordulhat. Ha a terápiánk sikeres, visszahúzódik.

Szövettan

A here tumorainak 90%-a csírasejt eredetű. A nem csírasejt típusúak közé tartoznak a női, illetve férfi nemi hormont termelő a sex cord- és stroma tumorok, mint a Leydig-sejtes tumor és a Sertoli-sejtes tumorok, adenocarcinomák, lymphomák vagy áttétek.

A csírasejttumorok 2 nagy csoportba sorolhatók: seminoma (40%), illetve nem-seminoma (60%).

Természetes lefolyásuk, prognózisuk nagyfokban különbözik. A tiszta seminomák prognózisa jó, természetes lefolyásuk lassú, sugár- és kemoszenzitívek. Dominálón lymphogén terjedést mutatnak, hematogén terjedés ritka, 85%-uk a diagnózis pillanatában I. stádiumban van.

A nem-seminomatosus tumorok ezzel szemben agresszívek, természetes lefolyásuk gyors, gyakori és korai a lymphogén és hematogén szórás, valamint nagyon kemoszenzitívek.

Ide tartoznak: embryonalis carcinoma, szikzacskótumor (Yolk sac) tumor, choriocarcinoma, teratoma.

A csírasejtes heredaganatok jelentős része összetett, azaz két vagy három szövettanilag jól definiált daganat kombinációjából áll. A leggyakoribb kombináció az emrionális carcinoma együttes jelenléte teratómával, seminomával vagy szikzacskótumorról.

A gondos szövettani feldolgozás feladata, hogy minden komponenst felfedjen, mert a többféle szerkezetű, csírasejt eredetű tumorok viselkedését, prognózisát egyben a kezelésünk irányát mindig a legrosszabb indulatú komponens határozza meg.

A gonadstroma tumorok ritkák, ritkán adnak áttétet. A Leydig-sejtes tumorok tesztoszteront, a granulózasejtes tumorok ösztrogént termelhetnek. A gonadstroma elemeket és csírasejteket tartalmazó tumorok viselkedését és prognózisát a csírasejtkomponens határozza meg.

Diagnosztikai algoritmus

Heretumor gyanúja esetén a diagnózist laboratóriumi vizsgálatokkal és radiológiai eljárásokkal támasztjuk alá. Az utóbbiak a pontos stádiumbeosztást is elősegítik.

Laboratóriumi vizsgálatok

Bizonyos vizsgálatokat (vérkép, vesefunkciós, májfunkciós vizsgálatok) rutinszerűen el kell végezni. A vvt-süllyedés fokozódása és a kifejezett anaemia inkább csak előrehaladott stádiumokra jellemző.

Kiemelkedő fontosságú a tumormarkerek levétele. A choriocarcinomák jellemzően beta-human choriogonin-t (B-HCG) termelnek, míg szikzacskó komponens (szikzacskó „yolk sac” tumor) esetén az alfa-fetoprotein (AFP) szintje emelkedik meg. A laktát dehidrogenáz (LDH) összmenyiségét ugyancsak meg kell határozni, mert prognosztikai jelentőséggel bír. E három markert a kasztráció előtt vagy a kasztráció napján, valamint a posztoperatív 2.-3. hét között kötelező levenni. Ez azért bír nagy jelentőséggel, mert perzisztálón magas tumormarker esetén felmerül a maradék daganat gyanúja. Ezeket a vizsgálatokat az egyes terápiás beavatkozásokat követően és a gondozás során is el kell végezni.

Stromális daganatok esetén a nemi hormonok szerepelnek tumormarkerként, köztük tesztoszteron, ösztadiol stb.

A markervizsgálatok jelentősége tehát abban rejlik, hogy csökkentik a szövettani vizsgálatok tévedési lehetőségét, prognosztikai jelentőséggel bírnak, segítenek a terápiás terv felállításában, a terápia monitorozásában és a követés során már a klinikai tünetek jelentkezése előtt jelzik a kezdődő relapsust.

Képalkotó eljárások

Első lépés a herék UH-vizsgálata. Ez a non-invazív eljárás a bizonytalan tapintási leletek esetén is tud differenciálni, segítségével eldönthető, hogy a tapintott elváltozás a herén belül vagy kívül helyezkedik el, tekintettel arra, hogy a herén belüli gócos folyamatok nagy arányban malignusak. Az ultrahangos kép a daganatok szövettani típusai szerint változó. A seminomák többnyire jól körülhatárolt hipo-echogén gócként ábrázolódnak, míg a nem-seminomákra az inhomogenitás, a jellemző.

A has-kismedence-CT alapvizsgálatnak minősül a retroperitoneum és a hasi szervek megítélésében. Jól ismert korlátja viszont, hogy a malignitásról elsősorban méret alapján mond véleményt.



10.6. ábra: Heretumoros beteg axialis has-CT-képe. Típusos helyen megtalálható a retroperitoneális nyirokcsomóáttét

Az **MR**-vizsgálatokat elsősorban a távoli áttétek kimutatásakor kérünk (koponya, máj, nyirokcsomó). A here-MR-vizsgálat kiváló módszer a jóindulatú és rosszindulatú elváltozások differenciáldiagnosztikájában és a lokális invázió megítélésében. Alkalmazása nem számít rutin vizsgálatnak, elsősorban bizonytalan vagy ellentmondásos UH-lelet esetén jön szóba. Előrehaladott stádiumú betegeknél az előzetesen végzett UH- és CT-vizsgálat után, figyelembe véve a beteg aktuális panaszeit is, sor kerülhet kiválasztásos CT/MR-urográfiára, pyelographiára, gyomor-bél passage vizsgálatra, ritka esetekben angiographiára vagy cavographiára.

Rutinszerűen kétirányú mellkasfelvétel elégséges seminomás betegnél, amennyiben a has-kismedence-CT negatív volt. Nem-seminomás, illetve retroperitoneális nyirokcsomóáttéteket adó seminomás betegnél a mellkas-rtg nem elégséges, mellkas-CT-vizsgálat elvégzése kötelező.

Csontáttét gyanúja esetén csontizotóp-vizsgálat javasolt.

A felsorolt képalkotó vizsgálatok eredményei alapján lehet indikálni a **PET/CT**-vizsgálatokat. Legnagyobb előnye, hogy a keresztmetszeti képalkotókon normális méretűnek imponáló nyirokcsomókban is igazolhatja a tumoros infiltrációt, valamint ábrázolhatja a terápiát követően fennmaradó, életképes reziduális daganatszövetet.

Terápia

Sebészet

Magas inguinális semicastratio – primer tumor sebészete. Ha egyértelműen meggyőződünk arról, hogy a betegnek heretumora van, a kezelés első lépése a radikális inguinális semicastratio, azaz a daganatos here inguinális behatolásból történő eltávolítása. A primer tumor eltávolításával nemcsak kórszövettani stádiumhoz, hanem komplett kórszövettani információhoz jutunk, mely megalapozza az adott betegre szabott terápiás tervünket.

A semicastratio radikalitását elsősorban az inguinális behatolás biztosítja, valamint az a tény, hogy a heretumor közvetlen feltárása előtt a herét nem érintjük, elsődlegesen a funiculust vágjuk át a lehető legmagasabb szakaszán.

Retroperitoneális lymphadenectomiák (RLA) – nyirokcsomók sebészete. A heretumrok elsősorban a retroperitoneális nyirokcsomókba (ld. feljebb) adnak áttéteket. Az RLA csak non-seminoma esetén ajánlott beavatkozás, seminoma esetén csak kivételes körülmények között indokolt. Az RLA-val ezen régiók nyirokszöveit, tumorgyanús képleteit távolítjuk el. Az RLA-t végezhetjük közvetlenül a semicastrációt követően (primer RLA) vagy kemoterápia után (salvage RLA). Az RLA-nak mind diagnosztikus, mind terápiás szerepe van. Egyrészt pontosíthatja a beteg patológiai stádiumát és amennyiben nyirokcsomóáttét igazolódik, a beteg kemoterápiában részesülhet. Másrészt a nyirokcsomók eltávolítása az áttétes esetek kétharmadában kuratív megoldást ad. Bármely típusú RLA végzésekor sérülhetnek az ejakulációért felelős paravertebrális ganglionok, az aorta és az aorta bifurkációja előtt futó sympathicus idegrostok. Ennek következménye az antegrád ejakuláció elvesztése, mely idegrostkímélő technikával kivédhető. RLA végezhető nyílt vagy laparoskopos műtéttel is.

A heretumoros betegek semicastratio utáni gyógykezelése

A heretumoros betegek semicastratio utáni gyógykezelését elsősorban a szövettan, TNM-stádium, valamint egyéb fentiekben felsorolt prognosztikai faktorok határozzák meg. Alapvető kérdés, hogy a beteg a seminomás vagy a nem-seminomás csoportba kerül-e, illetve kell-e egyáltalán aktív kezelés. Az **igen kedvező kórjólátú esetekben** (alacsony kockázatú I. stádiumú non-seminoma, ill. I. stádiumú seminoma) esetén **mindenféle adjuváns kezeléstől eltekinthetünk**, szoros követés elégséges („surveillance”). Így a beteget megkímélhetjük a felesleges kezelésektől, míg a relapsusok a stádiumtól függően kemoterápiával vagy irradiációval hatékonyan kezelhetők. Ezért a fent említett esetekben megfelelő betegtájékoztatót követően, amennyiben a beteg hozzájárul és az adott intézetben a feltételek rendelkezésre állnak, szoros követés a választandó kezelési eljárás.

Sugárterápia

A heretumorok közül a seminoma kifejezetten sugárérzékeny, a nem-seminoma típusú daganatok viszont a kemoterápiára reagálnak jobban. A kezelést a semicastratio után a lehető leg-
rövidebb időn belül el kell kezdeni. Ha a heretumoros beteg sugárkezeléséről beszélünk, ezen általában a **retroperitoneális nyirokrégiók besugárzását** értjük. **Célja** a semi-castrációt követő feltételezett (mikroszkópos, azaz nem látható) vagy bizonyított (makroszkópos) nyirokcsomó-
át-
tettek elpusztítása.

A sugárterápia indikációja elsősorban a szövettani típustól, a műtéti leírástól és a staging viz-
gálatok eredményeitől függ.

A **seminoma sugárkezelésében** jelentős változások mentek végbe. Tekintettel a betegség
rendkívül kedvező prognózisára, a betegség természetes kórlefolyására, a késői morbiditások visz-
szaszorítása miatt csökkentették az önállóan és kombinált kezelés részeként alkalmazott sugár-
terápia alapdózisát és a besugárzandó térfogatot.

Az igen kedvező kórjóslatú esetekben mindenféle adjuváns kezeléstől eltekinthetünk, szoros
obszerváció elégséges (Izd. fent). 5 cm-nél kisebb nyirokcsomó-metastasiok esetén elsősorban
sugárterápia javasolt, szükség esetén kemoterápiával kiegészítve. Azonban kiterjedt, 5 cm-nél na-
gyobb metastasisok esetén kemoterápia az elsőként választott kezelési modalitás.

A sugárterápiát megavoltos fotonbesugárzással (15-18 MV) többnyire hanyattfekvő helyzet-
ben végezzük, **3D tervezés alapján, napi 1,8-2 Gy** frakciódózissal.

A **céltérfogat** és **dózirozás** a beteg stádiumától függ.

Ha a betegnek **nincs nyirokcsomóáttétje** (I. stádium), azaz a kezelést pusztán megelőzés cél-
jából adjuk, a céltérfogat a **paraaorticus nyirokrégió** (PAO), a javasolt összdózis pedig 20-25 Gy.
Amennyiben **makroszkópos nyirokcsomóáttétek** vannak jelen, a céltérfogat a **paraaorticus
régió** mellett az **azonos oldali parailiacalis** (PIL) nyirokrégiót is (PAO, PIL) feloleli és valamennyi,
1-nél nagyobb nyirokcsomót magában foglal. A javasolt dózis 25 Gy (PAO,PIL) + 5-10 Gy (makro-
szkópos nyirokcsomó).

Korábbi inguinális/scrotális műtét esetén – a megváltozott nyirokkeringés miatt – az azonos
oldali inguinalis régió, míg scrotum infiltrációnál az azonos oldali hemiscrotum is a céltérfogat
része.

Előrehaladott stádiumokban a kemoterápiáé a vezető szerep, palliatív besugárzást kem-
terápia mellett megmaradó, inoperábilis manifestatiókra, távoli áttétekre indikálunk 20-40 Gy
dózissal.

Nonseminomák esetén irradiáció csak egyéni elbírálás alapján palliatív teleterápia formájában
adható. A leadott összdózis 50 Gy a kemorezisztens residuumokra.

Rizikószervek: vesék, belek, máj, ellenoldali ép here, gerincvelő.

A besugárzástervezéskor elsősorban a vesék dózisterhelésére kell ügyelni. A PIL ill. inguinalis
régió sugárkezelésekor az ellenoldali ép herét takarni kell, mivel 2 Gy nagyságú szórt sugárzás már
maradandó spermatogenesis csökkenéséhez vezethet. Ezért, a kezelés előtt spermabankolást fel
kell ajánlani a betegnek.

Akut mellékhatások, ha fellépnek, elsősorban gastroenterális eredetűek, elsősorban hányinger,
hányás, hasmenés, ritkán gyomorfekély.

Késői mellékhatások közül a legfontosabb a radioterápia indukálta második tumor és sterilitás,
ritkábban krónikus gastritis, gyomor-, bélfekély, perforáció

Palliatív sugárterápia. Palliatív RT-t panaszt okozó (fájdalom, vérzés, neurológiai tünetek stb.)
inoperábilis primer daganat és/vagy nyirokcsomóáttét és/vagy távoli áttétek (csont, agy stb.) mi-
att végzünk. Palliatív radioterápia esetén minél rövidebb, hipofrakcionált kezelésekre törekszünk:

- teljes agyi irradiáció 10x3 Gy, 5x4 Gy (sztereotaxiás besugárzás válogatott esetekben szóba
jöhet, lsd. speciális besugárzási technikák fejezet)
- csontmetastasis: 10x3 Gy, 5x4 Gy, 1-2x 8Gy
- loko-regionális betegség: 10x3 Gy, 5x4-5,5 Gy (3 frakció/hét), 4-6x6 Gy (1 frakció/hét): A
kezelést mind 2D, mind 3D tervezés alapján végezhetjük.

Disszeminált csontáttétek esetén szisztémás izotópkezelés (Strontium-89, Samarium-153) is szó-
ba jöhet. Fájdalomcsillapító hatékonysága a külső besugárzásával megegyezik, indikációja az át-
tétek számától, a korábbi kezelésektől, a beteg általános állapotától függ.

Kombinált cytostatikus terápiák

A nem-seminomás heretumoros betegek kezelésében döntő jelentőségük van. Gyakorlatilag
valamennyi stádiumban indikálható, az alkalmazott ciklusok száma a betegség kiterjedtségétől
függ.

Seminomák esetén kemoterápiát elsősorban nyirokcsomó pozitív betegeknél adunk, de korai
stádiumú esetekben létjogosultsága van a mono carboplatin kezelésnek is, mivel a paraaorticus
irradiációval megegyező eredményt ad.

A **bázis gyógyszerek:** Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin, valamint Etoposid. Ezek kombinációit
alkalmazzuk, leggyakrabban BEP vagy VIP polikemoterápia formájában. A kemoterápiának szá-
mos potenciális mellékhatása ismert, köztük hányás, leucopenia, thrombocytopenia, vesetoxici-
tás, hajhullás, obstipatio, impotentia, azoospermia.

Resistentia vagy az ismétlődő relapsusok esetén gyógyszerkombinációt kell váltani.

Prostatadaganat

Általános elvek

A férfiak malignus daganatainak 10%-át a prostatarák (PC) teszi ki. A fejlett országokban ez az incidencia még magasabb, köszönhetően az ezekben az országokban széles körben végzett prostata-specifikus antigén (PSA) teszteknek. Európában évente közel 340 ezer új PC-t fedeznek fel. Hazánkban a PC a 4. leggyakoribb a férfiak daganatos betegségének sorában, 2010-ben 3652 új esetet regisztráltak.

Bár az incidencia emelkedése folyamatos, a mortalitás ezt nem követi, ami vélhetően a jól szervezett szűrőprogramok eredményeként felfedezett korai stádiumú esetek jó kezelésével indokolható. Ennek ellenére közel 260 ezer beteg hal meg évente PC-ben, köztük Magyarországon 1193 beteg 2009-ben.

A daganat valószínűsége az **életkor** előrehaladtával nő. A patológiai vizsgálatok szerint minél idősebb egy férfi, annál valószínűbb, hogy PC alakul ki. 40 éves férfiakban panaszt és tünetet nem okozó prostatarák 3%-ban fordul elő, 80 éves korban ez már közel 60%. A betegség **családi halmozódást** is mutathat. Az apa PC-ja esetén fiainak 2,6-szor nagyobb esélyük van a betegség kialakulására. Ez nemcsak egyenes, hanem oldalági rokonokra is érvényes.

Azt is tudjuk, hogy különböző **rasszokban** jelentősen különbözik a PC incidenciája. Az USA-ban afro-amerikai populációban magasabb, míg az ázsiai amerikaiak között alacsonyabb a PC előfordulásának aránya, mint a fehér populációban. Az afro-amerikaiakban nemcsak, hogy gyakoribb, de agresszívabb lefolyású a PC. Számos **táplálkozási tényezőt** ismerünk. A paradicsomtartalmú termékek, szelénium, E-vitamin-bevitel, zöld tea-, szójafogyasztás csökkenti, míg a kalciumbevitel (tejtermékek) fokozza a betegség kockázatát. Vitatott a dohányzás, alkohol, obesitas szerepe. Összefoglalva, a prostatarák kialakulásának magas a rizikója idősebb életkorban, afro-amerikaiakban, valamint familiáris halmozódás esetén.

Szűrés

A PC szűrési módszere a prostata végbélen keresztüli tapintása (rectalis digitális vizsgálat-RDV), valamint a PSA-teszt.

Az RDV során talált porckemény vagy tömöttebb tapintatú prostata felvetheti a rosszindulatúság gyanúját. Az RDV hátránya a rendkívül alacsony szenzitivitása és specifitása, mely 50% alatt marad.

A PSA-teszt a prostataspecifikus antigén nevű szérumban glikoprotein, tumormarker levételét jelenti. A 20 ng/ml fölötti PSA-szint nagy valószínűséggel, az 50 feletti érték pedig biztosan PC-t jelez. Sajnos a PSA kimutatás ennél alacsonyabb – egyben a klinikai gyakorlatban leggyakrab-

ban detektált tartományokban – nem elég érzékeny és nem elég specifikus. 4 ng/ml alatt az érzékenység mindössze 20%. Kétségtelen, hogy a PC-s betegek jelentősebb részében a daganat kiterjedtségétől függően a szérumkoncentráció növekszik, de növekszik a volumennel és a korrall párhuzamosan is. Prostatagyulladás, közelmúltban történt ejakuláció, RDV vagy biopszia is PSA-szint növekedéshez vezet.

A PSA érzékenységének és specifitásának növelése céljából ezért számos egyéb paramétert is alkalmaznak, mint pl. PSA-denzitás (PSA/prostata volumen), PSA-velocitás (évenkénti növekedési arány), szabad-kötött PSA aránya vagy korszpecifikus PSA. A normál határértékek különböző életkorokban a következőképpen változnak: 50-59 év: 3 ng/ml; 60-69 év: 4 ng/ml, 70 év felett: 5 ng/ml.

Jelenleg az Európai Urológus Társaság ajánlása szerint RDV és PSA alapú szűrés ajánlható minden 45 évesnél idősebb férfinak, akinél a várható élettartam eléri a 10 évet.

A szűrésben új fordulatot hozhat a PCA 3 gén-teszt, melynek specifitása 80% feletti, szenzitivitása pedig meghaladja a 90%-ot.

Növekedés, terjedés, prognózis, stádiumbeosztás

A prostatatumor kezdetben intracapsularisan nő, majd infiltrálva a tokot, az ondóhólyagokra (vesicula seminalis-VC), a környező szervekre (hólyag, ureter, rectum, medencefenék izmai) terjedhet. Regionális nyirokcsomói a kismedencei nyirokcsomók (periprostaticus, N_{IE} , N_{IP} , N_{OBT} , N_{SAC}).

Távoli áttéteket leggyakrabban a csontrendszerbe ad, melyek elsősorban a csigolyákon, medencecsontokban, bordákon jelentkeznek, többnyire osteoplastikusak („csontképzőek”). Távoli áttéteket adhat nem regionális, pl. paraaorticus nyirokcsomóba, májba, tüdőbe.

Prostata tumorok TNM klinikai klasszifikáció primer tumor

T0 Incidental tumor szövettani lelete

T1 Nem tapintható és/vagy képkeltető eljárással nem látható

T1a A resectum \leq 5%-a tumoros

T1b A resectum $>$ 5%-a tumoros

T1c Túbiopsiával igazolt tumor (pl: magasabb PSA miatt)

T2 Szervre lokalizált, klinikailag kimutatható tumor

T2a Egy lebeny kevesebb, mint felét involválja a tumor

T2b Egy lebeny több mint felét involválja a tumor

T2c Mindkét lebenyt érinti a tumor

T3 A tumor áttöri a prostatata capsulát

T3a A tumor ráterjed a capsulára, de a vesicula seminalist nem involválja

T3b Infiltrálja a tumor a vesicula seminalist

T4 A tumor fixált és beterved a szomszédos szervekbe: hólyagnyak, külső sphincter, rectum, m. levator és/vagy a medencefalra

Forrás: Szakmai Protokoll, 2008

TNM klinikai klasszifikáció, regionális nyirokcsomó

Regionális nyirokcsomók (N)

Nx Regionalis nyirokcsomók nem ítélték meg

N0 Nincs regionalis nyirokcsomó-metastasis

N1 Regionalis nyirokcsomó-metastasis kimutatható

Távoli áttétek (M)

Mx Távoli áttét nem ítélték meg

M0 Távoli áttét nincsen jelen

M1 Távoli áttét jelen van

Tünetek

A PC-nak kezdetben nincsenek tünetei. Többnyire szűrés kapcsán vagy mellékleletként derül rá fény. Ha panaszt okoz, az leggyakrabban nehézzivelés, éjszakai vizelés vagy gyakoribb vizelés. A hólyag érintettségére utalhat a haematuria, míg a VS érintettsége járhat haematospermiával (ondóban vér jelenik meg). Az előrehaladott, áttétes prostatarákos betegek elsősorban a csontáttétek okozta csontfájdalmak, vizelési zavarok, haematuria, perineális-végbél fájdalom hívhatják fel a figyelmet.

Szövetten

A prostata simaizomszövetből, kötőszövetből és mirigyekből épül fel. A prostata 4 fontos anatómiai régióra osztható: (1) perifériás (PZ); (2) centrális, (3) transitionális zóna (kettőt együtt centrális mirigy-CM) (4) anterior fibromuscularis stroma.

Onkológiai szempontból kiemelendő a PZ, mely a prostata mirigyállományának kb. 70%-át adja s innen ered a malignus daganatok 70%-a. A tumorok 95%-a adenocarcinoma és döntő többségük több góccú. A benignus prostata hyperplasia a CM elváltozása.

A PC egyik legfontosabb prognosztikai faktora a daganat differenciáltsági foka. A daganatsejtek normálistól való eltéréseinek súlyosságát Donald F. **Gleason és mtsai által leírt gradálási rendszer** alapján kategorizáljuk. A pontozás 1-5-ig terjedő skálán történik. A Gr. 1. normálistól leg-

kevésbé eltérő, jól differenciált, míg az 5-ös, ún. anaplasztikus formájú, agresszív, invazív növekedésű daganatot jelöl. Mivel a PC mikroszkópos megjelenése gyakran változatos és összetett, ezért a daganatot domináló, uraló növekedési mintázat mellett a második legjellemzőbb, leggyakoribb grádust is megadjuk. Ezek összege képezi a Gleason score-t (GS). Értelemszerűen a GS legalább 2 (1+1), legfeljebb 10 (5+5) lehet. Minél magasabb a pontszám annál agresszívebb tumorról van szó. A GS jól korrelál a túléléssel, áttétképző hajlammal és a terápiára adott válasszal.

A sebészi preparátum feldolgozásából nyert szövettani információk: sebészi szél épsége, patológiai T, N stádium, GS, szövettani altípus, lympho-vascularis invázió. A sebészi szél érintettsége esetén fontos információ az érintettség hossza, valamint az ebbe eső tumoros góc GS-ja.

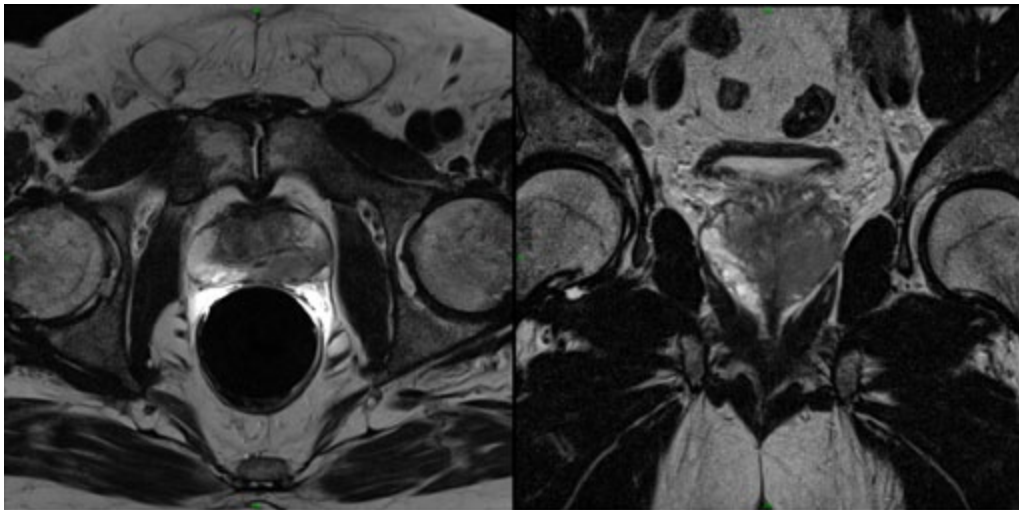
Diagnosztikai algoritmus

A PC diagnosztikája az RDV-ra, PSA-tesztre és transrectalis UH (TRUH) vezérelt szövettani mintavételre alapozott. Az első kettőről a fentiekben már említést tettünk. A TRUH nagy előnye, hogy széles körben hozzáférhető, nem igényel nagy technikai háttérrel, helyben megoldható, használata egyszerű és gyors, tanulási görbéje meredek, valamint real-time képalkotást tesz lehetővé. A daganat detektálásában a TRUH szenzitivitása 32-85%, pozitív prediktív értéke 20-60%, míg specifitása 41-79% között mozog. Extracapsularis terjedés (ECE) vagy vesicula seminalis (VS) infiltráció megítélésében a szenzitivitása 20-92%, specifitása pedig 20-90%. Ezek alapján a TRUH-nak elsősorban nem a daganat detektálásában vagy a lokális stádium megállapításában, hanem klinikai gyanú esetén a kezdeti kivizsgálásban és a biopsia navigálásában van szerepe. A jelenleg elfogadott eljárás a **sextáns biopsia**, mely során összesen 10-12 szövethengert vesznek a PZ-ből, az apex, a bázis, valamint középsík mediális, illetve laterális részéből. Az első biopsia szenzitivitása 70-80% között van. Habár a CT-vizsgálatot széles körben elvégzik az újonnan diagnosztizált PC-s betegnél, a tumor kimutatására, valamint a lokális stádium megállapításra – hacsak nem extrém előrehaladott stádiumú betegségről van szó – nem alkalmas, mivel a prostata környező izmoktól nehezen különíthető el, valamint a zonális anatómia sem ábrázolódik. A lokális kiterjedés, biológiai viselkedés, tumor lokalizáció kimutatására jelenleg a **mágneses rezonanciás képalkotás (MRI)** ígérkezik a legjobb módszernek (10.7. ábra). A T2 súlyozott fast spinecho (T2-FSE) MR-mérések diagnosztikai pontossága a staging tekintetében nagy szórást mutat az irodalomban: 54-93%. Az MRI szenzitivitása és specifitása ECE kimutatására 13-95% és 49-97%, míg VS érintettség esetében 23-80%, ill. 81-99% között van. Ez a nagy szórás is felhívja a figyelmet az interobserver variabilitások jelentőségére. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a **legjobb diagnosztikai pontosságot magas számú in vivo specimeneken validált leletezés, szervspecifikus diagnosztikai team, 3T**, valamint **multiparametrikus MR-vizsgálatok** – MR-spectroscopia (MRS), dinamikus kontrasztos MRI (DCE-MRI), diffúzió súlyozott mérések (DWI), ADC (apparent diffusion coefficients) térképek – elvégzése **nyújtják**.

Az MRS a prostatán belüli tumor metabolizmusról nyújt információt, mely során 0,5-1 cm³-es voxelekben a cholin/citrát arányt vizsgáljuk. A daganatos fókuszban a cholin aránya a felgyorsult phospholipid membrán anyagforgalomnak köszönhetően megemelkedik. Az MRS így tovább növelheti az MR diagnosztikai pontosságát, köztük a daganat találati arányát, pontosíthatja a daganat lokalizációját, annak volumenét, intraprostaticus MR stádiumát, sőt megjósolhatja annak differenciáltsági fokát is. A PC-k többnyire hypervascularizáltak, fokozott angiogenezist mutatnak, melyet így diagnosztikus markerként használhatunk. DCE-MRI során a gyorsan, bolusba beadott kontrasztanyagot a tumor korábban és gyorsabban veszi fel, mint a normális szövet, egyben a kimosási ("wash-out") periódus is rövidebb. A DWI egy újkeletű, reményteljes módszer a daganatos fókuszok megtalálásában, mely a szabad víz Brownian mozgását képezi le. Mint a legtöbb tumorban, így a PC-ban is, a megnövekedett cellularitás miatt gátolt diffúzió látható. A DWI méréseknek elsősorban az intraprostaticus tumor, valamint sugárkezelés vagy operáció után jelentkező recidívák kimutatásában van szerepe.

A PET/CT-vizsgálatok helye a PC diagnosztikájában máig nem tisztázott. Míg a 18fluoro-2 deoxyglükóz (¹⁸FDG) elsősorban a metastaticus, differenciálatlan daganatok kimutatására alkalmas, addig az olyan új traccerek mint ¹¹C-acetát, ¹¹C-cholin, ¹⁸F-fluorocholin a primer PC-k detektálásban is fontos szerepet játszhatnak a jövőben.

A prostatarák leggyakrabban a csontokba ad áttéteket, ezt csontizotóp-vizsgálattal tudjuk igazolni. A csontizotóp-vizsgálat 20 ng/ml PSA szint alatt nem indokolt, ha a beteg panaszmentes és a Gleason score nem > 8. Egyebekben kezelést követő emelkedő PSA vagy klinikai tünetek jelentkezése esetén javasolt az elvégzése.



10.7. ábra: Mindkét oldali lebenyt érintő prostatatumor. Axialis és coronalis T2 súlyozott mérés endorectális tekerccsel

Prognosztikai faktorkok

A terápiaválasztást és a prognózist befolyásoló tényezők a következők:

- a daganat kiterjedése (stádium), melyet a TNM-szimbólumokkal jelölünk
- GS
- kiindulási PSA-érték
- pozitív biopsziák aránya
- beteggel összefüggő faktorkok: kor, testi és szellemi állapota, társbetegségek, beteg kívánsága és beleegyezése az ajánlott kezelésbe
- kezeléssel összefüggő faktorkok

Kockázati csoportok

A prostatadaganatokat kiújulási hajlamuk szerint három-négy csoportba sorolják: kis, közepes, nagy és nagyon nagy kockázatú daganatok. A besorolás a következő független prognosztikai jellemzők alapján történik: kezelés előtti PSA (iPSA), klinikai stádium és a szövettani differenciáltság foka, azaz a Gleason score (GS). A kockázati csoportok kialakításában nincs konszenzus, többféle osztályozás is elfogadott. A PC multidiszciplináris kezelése (műtét, sugárterápia, hormonellenes kezelés, kemoterápia, biológiai terápiák, aktív megfigyelés) világszerte rizikócsoport adaptáltan történik. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kockázati csoportokra vonatkozó ajánlásai (2011 verzió 3) a következők:

- Alacsony kockázat: T1/T2a és GS 2-6 és PSA < 10
- Közepes kockázat: T2b/c vagy GS 7 vagy PSA 10 – 20
- Magas kockázat: T3a vagy GS 8-10 vagy PSA > 20
- Nagyon magas kockázat: T3b/T4 vagy bármely T N+ vagy M1

Terápia

Sebészi kezelés

Radikális prostatectomia (RP). Indikációi:

- minimum tíz év életkilátás
- a tumor kiterjedése T2 vagy annál kevesebb, azaz szervben belül legyen
- PSA-szint kevesebb, mint 20 ng/ml
- távoli metastasis nincs
- nyirokcsomó-metastasis nem valószínű
- súlyos társbetegség hiánya

A műtét lényege, hogy a teljes prostatát a vesicula seminalisokkal, ill. a ductus deferens ampullaris részével együtt eltávolítják. A kismedencei nyirokcsomók eltávolítása rizikóadaptált. Alacsony kockázatú betegeknél nem szükséges elvégezni. Közepes rizikójú betegeknél abban az esetben végzik el, ha a pozitív nyirokcsomók jelenlétére vonatkoztatva a rizikó meghaladja a 7%-ot. Magas kockázatú betegeknél feltétlenül szükséges, mivel a kockázat 15-40%. A rizikó becsléséhez nomogramot használnak. A teljes műtéti eljárással a beteg számára a tizenöt éves túlélés 90%, a tízéves 82%-os.

A műtétnek számos komplikációja ismert, köztük perioperatív halálozás (0–1,5%), intraoperatív vérzés (1–10%), impotencia (20–100%), húgyuti fistula (1,2–4%), súlyos inkontinencia (0–15%), enyhe (stress) inkontinencia, (4–50%), anastomosis szűkület (1–10%), végbélsérülés (0–5%).

A mellékhatások aránya szignifikánsan csökkenthető, amennyiben a beavatkozást tapasztalt urológus-csoport végzi, megfelelően felszerelt intézményben.

A magas impotenciaarány csökkentésére idegkímélő prostatectomiát is végeznek. Lényege, hogy lehetőség szerint szelektíven megőrzik az egyik vagy mindkét oldali kismedencei plexus részeként futó, potenciáért felelős idegköteket, így alacsony rizikójú, az operáció előtt potens betegeknél nagy számban megkímélhető a szexuális funkció. Hátránya, hogy nem megfelelően megválasztott betegeknél emelkedik a pozitív sebészi szél, lokális kiújulás aránya.

Habár az RP standard indikációja a prostatára lokalizált betegség, az utóbbi években egyre több adat támogatja a sebészi kezelésnek, mind primer ellátásnak a szerepét lokálisan előrehaladott, magas kockázatú PC-nál.

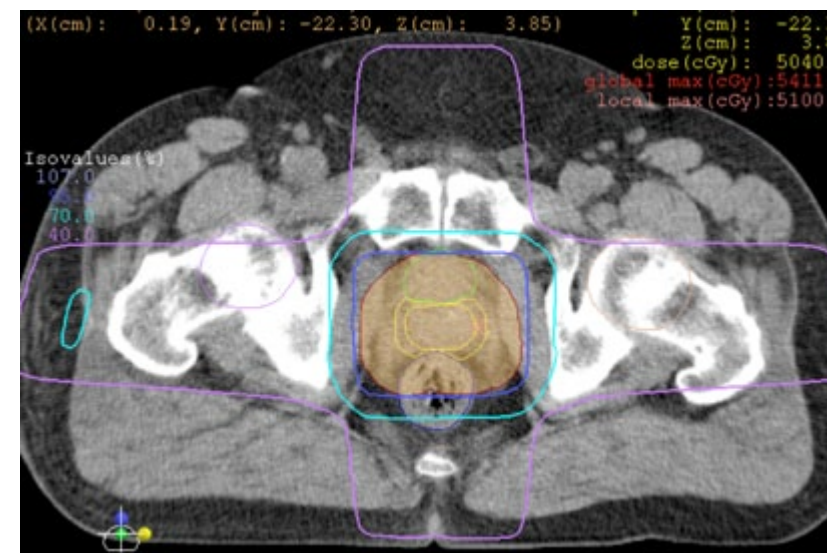
Sugárterápia

Bevezetés. A PC lokális vagy loko-regionális kezelésének klinikai gyakorlatban használt formái a radicalis prostatectomia, valamint radioterápia. A PC sugárkezelésével kapcsolatban egyre nagyobb számú evidencia áll rendelkezésünkre, miszerint a lokális és biokémiai kontroll szignifikánsan javul, ha emeljük a prostatára leadott dózist. Ez legkifejezettebben a közepes és magas kockázatú betegekre igaz. A mindennapi gyakorlatban alkalmazott modern külső sugárterápiás technikák mellett, mint a „gold standard” 3D konformális (3D-CRT) vagy az intenzitás-modulált radioterápia (IMRT), a helyi dóziszemelés kiváló módszere még a brachytherápia (BT).

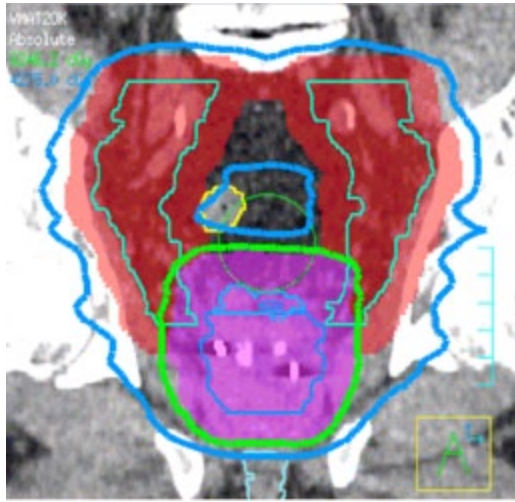
Külső sugárterápia vagy teleterápia. Sugárterápiás technika. A háromdimenzionális konformális radioterápia (3D-KRT) minimumfeltétel a PC sugárkezelésében, habár a képi vezérelt IMRT kezelések is már rutinnak számítanak ebben a lokalizációban (10.8., 10.9. ábra).

Tény, hogy a PC-k lokális és biokémiai kontrollja szignifikánsan javul, ha emeljük a prostatára leadott dózist (70 Gy vs. 74-80 Gy). A leadható dózis nagyságát rizikószervek, köztük a végbél, a sigmabél, a hólyag, a vékonybelek, pénisgyök, valamint magát a prostatát átszelő urethra dózistoleranciája szabja meg.

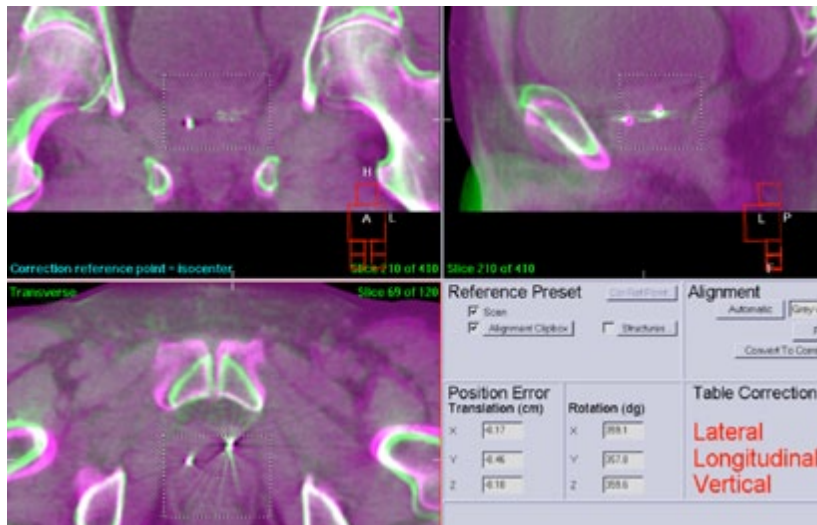
A betegpozícionálás hanyatt fekvé történik, lábfejfíxálók, térdtámaszok alkalmazásával, bőrjelöléssel (Izd. részletesebben gyakorlatos jegyzet). A külső irradiáció során a prostatát különböző nagyságú biztonsági zónával sugarazzuk. A prostata körül alkalmazott biztonsági zóna nagysága főleg a beteg napi beállítási pontatlanságának mértékétől és a prostata belső elmozdulásából adódik. Ez utóbbit a végbél és a hólyag állandóan változó telítettsége határozzák meg. A dóziszemelés kulcsa tehát a biztonsági zóna csökkentése, valamint a rizikószervek felé még meredekebb dóziszemelés megvalósító tervező-és végrehajtó rendszerek használata. A dózis biztonságosabb, pontosabb leadását és további kiterjesztését (>78 Gy) az IMRT, valamint a képi vezérelt technikák megjelenése tette lehetővé. Az IMRT-val még precízebb, még differenciáltabb, konkáv dóziszemelés hozható létre, meredekebb dóziszemeléssel a rizikószervek felé (10.9. ábra). Alkalmazásával lehetőség nyílik nemcsak a teljes prostata, hanem makroszkópos tumoros góc(ok) célzott dóziszemelésére is. Kismedencei irradiációnál az IMRT kiválóan csökkenti a belek dóziszemelését. IMRT-val mind az akut, mind a késői gastrointestinalis (GI) mellékhatások csökkenthetők, a modern technikákkal végzett dóziszemelés mellett a késői mellékhatások aránya gyakorlatilag közelíti a konvencionális dóziszemelés mellett tapasztaltakat. A késői genito-urinaris (GU) mellékhatásokra gyakorolt hatás ellentmondásos. Az IMRT klinikai alkalmazásának feltétele a szigorú minőségbiztosítás és az IGRT technika. A prostata IGRT technikák kulcsa a gyorsítónál, közvetlenül a kezelés előtt létrehozott lágyrész-szöveti képalkotás, mely lehetővé teszi magának a prostatának a közvetlen vizualizációját. Így a besugárzási mező helyzetét most már nem/nemcsak a csontos



10.8. ábra: Prostatatumor 3D konformális besugárzási terve. 4 mezős bokszt technika. Prostata (sárga), hólyag (zöld), rectum (kék), PTV (piros), előírt dózis (sötétkék)



10.9. ábra: Prostatatumor kismedencei IMRT besugárzási terve. (Szimultán integrált boost technika, Prostata+VS: 65,7/2,63Gy/25x (világoszöld), Kismedencei nyirokrégió: 45 Gy/1,8Gy/28x (világoskék). Coronalis rekonstrukció. Figyeljük meg a prosztatába ültetett hiperdenz arany markereket (nyíl), valamint a céltérfogatokat körülölelő konformális dóziseloszlást (Forrás: CHU de Liege, Belgium)



10.10. ábra: CBCT verifikáció-prostata IMRT kezelés. A képi ellenőrzés során a referenciaként a beültetett arany markerekhez (nyilak), azaz a prostata helyzetéhez és nem a csontos kismedencéhez igazodunk. Figyeljük meg, hogy míg markerek pozíciója a végleges eltolást követően jól illeszkedik, addig a csontos struktúrák helyzete különbözik a rózsaszínű referencia képhez képest (kör) (Forrás: CHU de Liege, Belgium)

anatómiához, hanem a prostata mindenkori aktuális helyzetéhez igazítjuk, így a prostata körüli biztonsági zóna csökkenthető (10-15mm-ről 5-8 mm-re). IGRT megoldások közé tartoznak a hasi UH, CBCT prostatába ültetett arany markerekkel (10.8. ábra) kezelő helyiségben elhelyezett CT-vizsgáló vagy CT-készülékben integrált terápiás készülék (Tomoterápia) (Isd. részletesebben modern sugárterápiás eljárások fejezet). A PC további sugárterápiás lehetőségei, ígéretei közé tartoznak a neutron-, proton- vagy sztereotaxiás besugárzások.

Definitív sugárkezelés. Az elmúlt évek lezárult, közel 3000 beteget beválasztó klinikai vizsgálatai egybehangzóan igazolták, hogy a lokális dózisemelés (>70 Gy) szignifikánsan javítja a biokémiai kontrollt közepes és magas kockázatú betegek esetén. Ezen vizsgálatok közelmúltban elvégzett metaanalízise alapján a biokémiai kontroll javulása rizikócsoporttól független, azaz az alacsony kockázatú betegek is profitálhatnak a dózisemeléssel. A mellékhatásokat tekintve a magas dózisu 3DKRT növeli a \geq Gr. 2 késői GI toxicitást és nem szignifikánsan a GU mellékhatásokat. A dózisemelés daganatspecifikus – és teljes túlélést javító hatása egyelőre nem bizonyított. Mindezek alapján a közepes és magas kockázati betegcsoportban minimálisan 78 Gy javasolt konvencionális frakcionálással (1,8-2 Gy/frakció). Az alacsony kockázati csoportban a lokális dózisemelés ugyancsak megfontolandó (74-76 Gy).

Céltérfogatok

- Alacsony kockázat: prostata±VS bázisa
- Közepes kockázat: prostata+VS bázisa±(kismedencei irradiáció rizikóbecslés alapján)
- Magas kockázat: prostata+VS proximális 2cm-e vagy egésze **és** kismedencei irradiáció ($N_{IE}, N_{II}, N_{OBT}, N_{SAC}$)
- Nagyon magas kockázat (T3b-T4, N+): prostata+VS **és** kismedencei irradiáció ($N_{IE}, N_{II}, N_{IC}, N_{OBT}, N_{SAC}$)

Dozírozás (konvencionális 2 Gy frakció dózissal)

- Prostata±VS:
- Alacsony rizikó: 74-76 Gy/37-38x
- Közepes/magas rizikó: \geq 78 Gy/39fx
- Kismedencei nyirokrégió: 46-50 Gy/23-25x, a pozitív nyirokcsomókra további 10-20 Gy (60-66 Gy-ig) adható

Rizikószervek: rectum, hólyag, sigmabél, vékonybelek, pénisgyök.

Sugárterápiás mellékhatások. A mellékhatások mind GI, mind GU eredetűek lehetnek. A leggyakoribb akut mellékhatás a radioenteritis-proctitis, amely gyakori, sürgető, akár görcsös jellegű székelési ingerrel, hasmenéssel járhat. Időnként véres, nyákos székletürítés is kísérheti. Aranyeres

panaszok (helyi fájdalom, vérzés), gáttájéki dyscomfort-érzés ugyancsak előfordulhatnak. Húgy-cső-hólyaggyulladás is gyakori, melynek tipikus tünetei a gyakori, sűrű, sürgető vizelet inger, gyakori éjszakai vizelet, gyengülő, akadozó vizeletsugár, húgycsőben csípés, szúrás érzet, ritkán teljes elakadás. A steril gyulladás könnyedén felülfertőződhet. Az akut mellékhatások diétás tanácsokkal, lokális-szisztémás szteroid/nem-szteroid nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel, görcsoldókkal, bélmotilitás-gátlókkal (pl. loperamide) jól kezelhetők. A húgyúti panaszok bázisgyógyszerét az alfa-blokkolók képezik. Bakteriális fertőzés esetén a húgyútakba jól penetráló antibiotikum (pl. fluorokinolonok) adása javasolt.

Késői mellékhatásként krónikus proctitis, rectalis vérzés, fistulaképződés, incontinenca, húgy-csőszűkület, krónikus cystitis, impotencia fordulnak elő. A mellékhatások valószínűsége dóziszfüggő. Magas dóziszú 3DKRT a késői, \geq Gr.2 GI és GU mellékhatások arányát emeli, bár ennek mértéke az egyes vizsgálatokban különböző. A képi vezérelt IMRT-val mind az akut, mind a késői mellékhatások csökkenthetőek. A modern technikák mellett végzett dózisemelés késői mellékhatás rátája gyakorlatilag közelíti a konvencionális dózisz kezelés mellett tapasztaltakét. Míg a GI vérzés előfordulása az első 3 évben a legmagasabb, majd csökkenő tendenciát mutat, addig a húgyúti mellékhatások száma a követési idővel emelkedik. A késő mellékhatások megoldása team munka, amennyiben lehetséges, törekedni kell a konzervatív kezelésre.

Hipofrakcionált radioterápia (HiRT). A hipofrakcionálás, azaz kisszámú, nagy dóziszú frakcióval történő sugárkezelés elvét az a feltételezés adja, hogy a PC sugárérzékenységére jellemző alfa/béta (α/β) hányados értéke alacsonyabb, mint a környező rizikószerveké (1,5-3 Gy). Klinikai szempontból ez azt jelenti, hogy a sugárterápiás mellékhatások valószínűsége a konvencionális frakcionálással (2 Gy/frakció) egyenértékű dózisok mellett csökkenthető, sőt további dózisemelés alkalmazható változatlan mellékhatás arány mellett. Hipofrakcionált kezeléseket esetén az összdózis csökken. Az alkalmazott frakcionálási sémák változatosak: 70-51,6 Gy/28-12 frakció/2,5-4,3 Gy frakciódózis. A hipofrakcionált kezeléseket modern IGRT/IMRT technikát igényelnek. Habár a klinikai eredmények biztatóak, a HiRT nem tekinthető egyelőre standard kezelésnek.

Tűzdeléses vagy intersticiális brachyterápia. Az intersticiális prostata BT lényege, hogy a radioaktív forrást a gáton keresztül bevezetett tűk segítségével közvetlenül a prosztatába juttatjuk (10.11a. ábra). A beavatkozást kőmetező helyzetben általános vagy regionális anaesthésiában, műtéti körülmények között végezzük. A képi vezérlést transrectalis UH-al végezzük, de CT, illetve MRI felhasználás is ismert.

Az időegység egység alatt leadott dózis alapján két alkalmazási formát különböztetünk meg: alacsony dózisteljesítményű („low-dos- rate” – LDR), úgynevezett permanens „seed” implantációt, és a nagy dózisteljesítményű utántöltéses („high-dose-rate afterloading” – HDR-AL) időleges implantátumokat. Sugárfizikai jellemzőjük, hogy a fordított távolságnégyzet elve alapján nagyon magas dózist képesek kialakítani a sugárforrás körül, következményesen az implantált prostatán belül, míg a szerven kívül nagyon meredek a dózisesés, megkímélve így a környező normál szö-

veteket, mely külső sugárkezeléssel ilyen mértékben nem lehetséges. Magyarországon az Országos Onkológiai Intézet vezette be a prostata HDR-AL BT-t 2001-ben, a seed implantációt pedig 2008-ban.

A **seed implantáció** során ambuláns betegellátás formájában egyszeri alkalommal a prostata volumenének megfelelő számú 125 Jód, illetve 103 Palládium izotóp-magokat (innen van az angol elnevezés: „seed”), -szálakat ültetnek a szervbe, melyek permanens sugárforrásként szolgálnak. A beavatkozást elsősorban az **RP alternatívájaként** tartják számon, azaz monoterápia formájában alacsony kockázatú, ill. megválasztott közepes kockázatú betegeknél végzik. A módszer előnye, hogy a beültetés mindössze **1-2 napos kórházi benttartózkodást** igényel, kevés mellékhatással jár és a kezelési lehetőségek közül a **legkisebb az inkontinencia és az impotencia előfordulása**. A prostatára előírt dózis 125 I izotóppal: 140-145 Gy, 103 Pd izotóppal 115-120 Gy. A módszer AD-val és/vagy külső irradációval is kombinálható jobbra közepes kockázatú betegeknél. Ez esetben az előírt dózis: 80-100 Gy. A seed implantáció **hosszú távú eredményei** mind a külső irradációval, mind a **műtéti beavatkozással összevethetőek**. Alacsony kockázatú betegcsoportban \geq 10 éves követési idő mellett a biokémiai relapszusmentes túlélés 86–94%-os, míg közepes rizikó esetén \geq 7 éves követés mellett 70–95%-os.

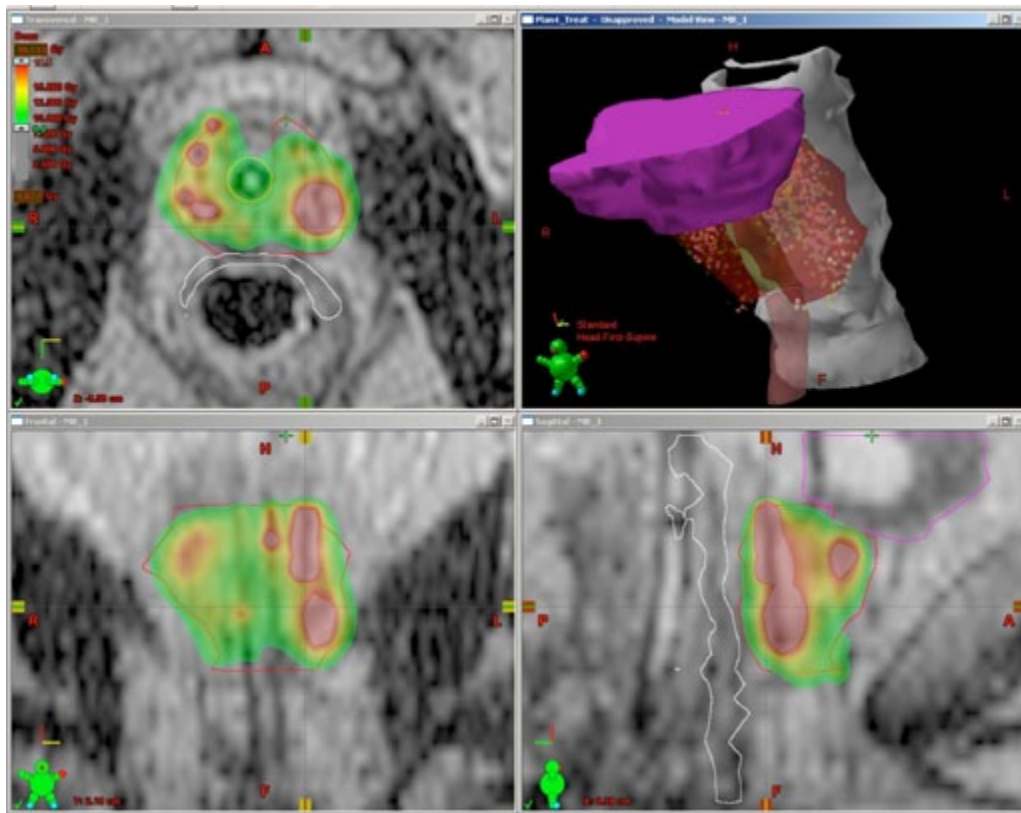
HDR-AL technika esetén sugárforrásként távvezérléssel mozgatott 192 Iridium (Ir.) izotópot használunk, mely a tűk prosztatába történő bevezetésekor még a készülék tárolóegységében van és csak a kezelés indításakor kerül a tűkbe, katéterekbe. A kezelés alatt egyedül a beteg tartózkodik a sugárvédett kezelőhelyiségben. A kisméretű sugárforrást egy léptető motor a forráshoz rögzített fémkábel mozgatásával viszi az egyes tűkbe, katéterekbe meghatározott megállási pozíciókba, és tartja ott a tervezés során kiszámított besugárzási időtartamra. A végleges dóziseloszlás az összes tűben, katéterben történt besugárzás eredőjeként alakul ki.

A prostata **HDR-AL BT-t** klinikai gyakorlatban külső RT-val kombináljuk **dóziskiemelés** („boost”) céljából, elsősorban a közepes és magas kockázatú betegeknél (10.11b-c. ábra). A „boost” dózist leadhatjuk több frakcióban, egy vagy többszöri implantációból. A frakcionálási sémák nagyon változatosak: 46-50 Gy teleterápia+ 3x5.5 Gy-2x 11.5 Gy BT vagy **60 Gy teleterápia+8-10 Gy (magyar protokoll)**.

A HDR-AL BT előnyei:

- 1) a prostata elmozdulása minimális, nincs betegrepozicionálásból eredő pontatlanság;
- 2) a teljes kezelési idő a BT, illetve teleterápia frakcionálási sémájától függően 1–4 héttel csökkenthető;
- 3) amennyiben a hipofrakcionálás elvét adó alacsony α/β érték (1.5-3 Gy) helytálló, akkor az irodalomban alkalmazott kezelési sémák közül a BT tumorpusztító hatása a legnagyobb.

A HDR-AL technikának egyelőre kísérletes indikációi közé tartozik a monoterápia, ill. salvage kezelése. A monoterápia eredményei ugyan kiválóak, de hosszú távú követés hiányában még nem tekinthető standard kezelésnek.



10.11. ábra: Prostata HDR brachyterápia 3 síkú rekonstruált dóziseloszlás – dóziszelhő

Számos munkacsoport alkalmazza a HDR-AL „boost” kezelést (14-25) kiváló eredménnyel. Az 5 és 10 éves biokémiai kontroll jó–kiváló minden rizikó csoportban. A mellékhatások aránya a prosztatára kiszolgáltatott nagyobb dózis ellenére sem volt nagyobb, mint az egyéb modalitásokat használóknál. A Gr. 3-4 késői GI, illetve GU komplikációk aránya 5%, illetve 10% alatt van. Leggyakoribb késői szövődmény a húgycsőszűkület.

Adjuváns vs. salvage sugárterápia. Postoperatív vagy adjuváns sugárterápiáról (ART) azoknál a betegeknél beszélünk, akiknél a műtétet követően a PSA érték nem detektálható (<0,2ng/ml) és a kezelés a műtétet követően rövid időn belül (< 18 hét) megtörténik. Ezzel szemben salvage radioterápiát (SRT) biokémiai relapsus, valamint műtétet követően fennálló perzisztálóan magas PSA-érték esetén indikálunk.

A postoperatív RT az egyedüli műtéthez képest szignifikánsan javítja a biokémiai, klinikai relapsusmentes túlélést, a metastasismentes és teljes túlélést **pT3 betegség, valamint érintett rezekciós szél esetén**. Az ART legnagyobb nyertesei a pozitív rezekciós szélel bíró betegek. Az ART-val kapcsolatos súlyos mellékhatás ritka, a vizeletinkontinenciák számában is mindössze moderált emelkedés volt megfigyelhető.

A céltérfogat: a prostataágy+maradék vesiculák/vesiculaágy

A postoperatív sugárkezelés dózisa 60-64 Gy 1,8-2 Gy frakciódózisokkal

A klinikusok között máig tisztázatlan kérdés, hogy válogatott betegeken korán elvégzett, kelően magas dózisu SRT hasonlóan eredményes-e, mint az azonnali ART. Az ART kritikusai szerint a betegek egy részét valószínűleg túlkezelik, a késői sugárterápiás mellékhatások kockázatának felesleges felvállalásával. A salvage kezelés sikerének fő kulcsa a betegszelekció, a legjobb eredményt azokban az esetekben várhatjuk, ahol az SRT minél alacsonyabb PSA-szint (<0,5-1 ng/ml) mellett indul, a GS 4-7, pozitív a sebési szél és PSA duplázási idő > 10 hónap. Az SRT dózisa 64-68 Gy. A céltérfogat hasonló az ART-hoz. ART/SRT keretében végzett szisztematikus kismedencei irradiáció nem ajánlott, evidencia alapja csekély, indikációja egyedi mérlegelést kíván (nyirokcsomó pozitivitás vagy nem eltávolított nyirokcsomók). A adjuváns-salvage indikációban a lokális dózis-emelés, valamint a párhuzamosan adott AD szerepe nem tisztázott, rutin klinikai alkalmazásuk egyelőre nem javasolt.

Gyógyszeres kezelés

Hormonellenes terápia. A PC kialakulásában és progressiójában kulcsszerepet játszanak az androgének, a tesztoszteron.

Élettani körülmények között a hypothalamus pulzáló jelleggel gonadotropin releasing hormont (GnRH vagy luteinizáló hormon releasing hormone LHRH) termel, mely a hypophysis receptorain hatva serkenti a folliculus stimuláló hormon (FSH), valamint luteinizáló hormon (LH) termelését és szekrécióját. Ez utóbbi a here Leydig-sejtjeiben tesztoszteron szintézist indukál. Ezen kívül egyéb szerveink is termelnek tesztoszteront, mint pl. a mellékvese, prosztata, zsírszövet. Így az androgén deprivációs terápia (ADT) célpontja kettős lehet: a tesztoszteronszintézis visszaszorítása és/vagy az androgénreceptorok blokkolása (a nem here eredetű tesztoszteron periférián történő hatásának visszaszorítása). A kettő egyidejű alkalmazását totális androgén blokádnak nevezzük (TAB). A tesztoszteronszintézist három úton szoríthatjuk vissza:

Sebési kasztráció. A herék és mellékherék eltávolítása. A here eredetű androgénforrások megszüntetésével igen alacsony tesztoszteronszint érhető el. Ez azonban irreverzibilis, hosszútávon nemcsak impotenciához, hanem a beteg feminizálódásához, önértékelésének elvesztéséhez, az életminőség súlyos romlásához vezet. Napjainban ritkán végezzük.

Kémiai kasztráció

LHRH analógok: az első 3-4 hétben serkentik a hipotalamuson keresztül az FSH/LH termelését és ezzel a tesztoszteron szintézist. Ezt követően a hypophys receptorai a hipotalamus folyamatos, nem pulzatorikus stimulációja következtében downregulálódnak, mely LH/FSH, egyben a here eredetű tesztoszterontermelés leállításához vezet. Előnyük a sebészi kasztrációval szemben, hogy a herék megmaradnak, hátrányuk, hogy az adagolást követően 2-3 hét is kell a kasztrációs hormonszint beállításához. Ugyancsak hátrány, hogy az első 3-4 hétben, a tesztoszteronszint átmeneti stimulálása miatt előrehaladott betegség esetén a beteg tünetei rosszabbodhatnak (flare up). Ez utóbbi antiandrogén egyidejű hatásával kivédhető. A GnRH analógok mellékhatásai közé tartoznak az impotencia, libidó elvesztése, valamint hosszútávú alkalmazásukkor a csonttrikulás, valamint szív-érrendszeri mellékhatások rizikójának növekedése.

LHRH antagonisták: ezek a készítmények a GnRH receptorokat kompetitíven gátolják, így nincs előzetes stimulációs fázis. A kasztrációs szint gyorsan elérhető, a cardio-vasculáris mellékhatás-profil kedvezőbb.

Antiandrogének. Gátolják a tesztoszteron kötődését az androgén receptorokhoz. Lehetnek szteroid vagy nem szteroid szerkezetűek, használhatják őket elsővonalon monoterápiában vagy GnRH analóggal kombinálva, valamint hormonrezisztencia kialakulását követően másodvonalon. Az újgenerációs antiandrogének nagy előnye a GnRH analógokhoz képest a potenciamegőrzés (75%). Gyakori mellékhatásuk közé tartozik az emlők megnagyobbodása, feszülése.

Indikációk:

- Nyirokcsomó-, illetve távoli metastasist adó prostatárákban
- Radikális prostatectomia utáni PSA-szint megmaradása vagy újra mérhetővé válása esetén (kísérleti fázis)
- Sugárterápia kiegészítőjeként közepes, magas rizikójú, ill. lokálisan előrehaladott PC-s betegeknél

Az AD sugárkezelés előtti (neoadjuváns), alatti (konkurrens) valamint utáni (adjuváns) alkalmazásának előnyei az alábbiak:

- 1) fokozott sugárbiológiai (additív-supraadditív) hatás lokálisan;
- 2) „downsizing”, azaz a céltérfogat volumencsökkentése, kevesebb klonogén sejt elpusztításának igénye, a hipoxiás sejtfrakció és mellékhatások arányának csökkentése;
- 3) a sugárterápiás mezőn kívül eső micrometastasisok számának csökkentése közvetlenül és közvetett módon a primer daganat kontrollálásának útján.

Számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a külső RT-hoz adott neoadjuváns/konkurrens /adjuváns AD szignifikánsan javítja a teljes – és biokémiai relapsusmentes túlélést az egyedüli RT-hoz képest közepes és magas kockázatú betegeknél. A neoadjuváns AD optimális időtartama 3-6 hónap.

Magas kockázatú betegeknél a neoadjuváns/konkurrens AD mellett tartós, **2-3 éves adjuváns** AD kezelés szükséges, mely szignifikánsan javítja a biokémiai, lokális és távoli kontrollt, a klinikai progressziómentes, daganatspecifikus és teljes túlélést az egyedüli RT-hoz képest. Az egyedüli, RT nélküli AD többé már nem elégséges kezelési opció ebben a kockázati csoportban.

Közepes kockázatú betegeknél 3-6 hónapos neoadjuváns/konkurrens AD javasolt külső RT mellett. Továbbra is nyitott kérdés, hogy ebben a betegcsoportban a dózisemelés kiváltja-e az AD-t.

A hormonkezelésre adott átlagos válaszidő 12-40 hónap, ritkább esetben 5-10 év is lehet. Ezt követően hormonrezisztencia alakul ki, és terápiaváltásra van szükség. A hormonrezisztencia kialakulása összetett folyamat, mely döntően két támadáspont elvesztéséből ered: vagy az androgénszintézist nem tudjuk megfelelően blokkolni és/vagy az androgénreceptor aktiválódik. A hormonrezisztens PC kezelése vagy másodvonalonbeli hormonterápiával (antiandrogének, hereeltávolítás, antiandrogén megvonás, -csere, ösztrogénterápia, ketokonazol) vagy kemoterápiával (docetaxel) történik.

Kemoterápia. Hosszú ideig nem volt hatékony kemoterápiás szer az áttétes, hormonrezisztens PC kezelésére. 2004-ben jelentek meg az első randomizált klinikai vizsgálatok eredményei, melyek túlélésbeli előnyt tudtak felmutatni, egyszersmind a mikrotubulus stabilizáló **docetaxelt** a metastaticus hormonrezisztens PC elsőszámú kemoterápiájává emelték.

Biszfoszfonátok. A csontmetastasisok kezelésében elsősorban a szisztémás hormon és/vagy citosztatikus szereknek van elsődleges szerepe, emellett palliatív terápiaként alkalmazhatóak a biszfoszfonátok (BP). A BP hatása a csontanyagcsere változtatásán, az osteoclast-osteoblast tevékenység befolyásolásán alapul, hatékonyan gátolva az osteoclastok működését és elősegítve apoptózisukat. Az áttétek okozta kóros csontátépülés olyan csontrendszeri érintő szövődeményekkel jár, melyek a beteg életminőségére romboló hatással vannak: fájdalom, patológiás törés, csigolyakompresszió, hypercalcaemia. Ezen szövődemények nemritkán palliatív RT-t és/vagy sebészi ellátást igényelnek. A BP-k indikációit ezen események megelőzése, számának csökkentése, valamint az első esemény bekövetkezéséig eltelt idő meghosszabbítása képezik. Mind per os, mind infúziós formában alkalmazhatók. Alapkészítménynek a zoledronát minősül. A BP terápia alatt a betegeknél kalcium- és D3 vitamin-pótlásban kell részesülniük.

Biológiai terápia. Számos molekuláris terápia tűnik biztatónak az áttétes PC kezelésében, de mindközül kiemelkedik a RANKL (nukleáris faktor-kappabéta receptor ligandja) gátló monoklonális antitest, a **denusumab**. A RANKL-ot a csont mikro környezetében az osteoblastok és stromasejtek termelik a tumorsejtek által termelt citokinek hatására. Ez a ligand a csontlebontásáért felelős osteoclastok RANK receptorához kapcsolódik, egyben aktiválván azokat. A denusumab a RANKL-hoz kötődve gátolja az osteoclastok aktivációját, egyben megszakítja a csontdestrukció folyamatát. A jövőben a BP terápia alternatívája/kiváltója lehet.

Postirradiációs/postoperatív relapsus

A kezelésre adott biokémiai, azaz PSA-val mért válasz jól korrelál a klinikai válasszal, a biokémiai relapszus évekkal megelőzheti a klinikai relapszust. Irradiációt követően a végleges PSA-érték 1-1,5 évvel a kezelést követően áll be. A posztirradiációs biokémiai relapszus modern definíciója (Phoenix definíció): elért nadír (legalacsonyabb PSA érték) plusz 2 ng/ml. Primer RT-t követő lokális relapsus esetén elsősorban salvage RP javasolt, bár a műtét nagyobb szövődményrátaival jár. További lokális kezelési lehetőség a BT- illetve cryoterápia.

RP után, ha a műtét radikális volt, a PSA-szint nem mérhető. Ha a PSA-szint a műtét után perzisztál vagy 0,2 ng/ml feletti értéket ér el, a műtét vagy nem volt radikális, a beteg PSA növekményéért a már műtétkor is meglévő mikroszkópikus nyirokcsomó és/vagy távoli áttétek lehetnek felelősek. Lokális relapsus gyanújakor RT-t végzünk (lsd. salvage kezelés), ellenkező esetben a hormonterápiáé a vezető szerep.

Irodalom

Carlos A. Perez: *Principles and Practice of Radiation Oncology. Fourth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
Jane Dobbs, Ann Barrett: *Practical radiotherapy planning. Fourth Edition*, Arnold, New York, 2009. p. 322-369.
Kásler Miklós (szerk.). *Az onkológia irányelvei*. B+V Lap és Könyvkiadó Kft. 2001.
Németh György (szerk): *Sugárterápia* Springer Kiadó 2001. Urológiai daganatok p. 375-429
Bodoky György, Kopper László (szerk). *Urogenitális onkológia*, Medicina Könyvkiadó, 2011.
Kapcsolódó internetes oldalak: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate, bladder, kidney, testis.pdf.

Publikációk

1. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R: Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Aug;84(2):197-215.
2. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
3. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P és mtsi.: Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Oct;14(47):1-108
4. Mageras GS, Mechalakos J: Planning in the IGRT context: closing the loop. *Semin Radiat Oncol.* 2007 Oct;17(4):268-77.
5. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B és mtsi.: Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):799-807

6. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z és mtsi.: Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2011 Apr 1;117(7):1429-37. doi: 10.1002/cncr.25467.
7. Delaney TF: Proton therapy in the clinic. *Front Radiat Ther Oncol.* 2011;43:465-85.
8. Santanam L, He T, Yudelev M és mtsi.: Intensity modulated neutron radiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Aug 1;68(5):1546-56.
9. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol.* 2011 Jan 10;6:3. doi:10.1186/1748-717X-6-3
10. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
11. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE és mtsi.:Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Apr 30;32(1):3-12.
12. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR és mtsi.: Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Apr 1;79(5):1310-7.
13. Zietman AL, Bae K, Slater JD és mtsi.: Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1106-11.
14. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD és mtsi.: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007 Jun;8(6):475-87.
15. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD és mtsi: Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 15;72(4):980-8. Epub 2008 May 19.
16. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E és mts.: 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Dec 11 in press
17. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ: Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Jan;18(1):48-57.
18. Liao Y, Joiner M, Huang Y, Burmeister J: Hypofractionation: what does it mean for prostate cancer treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jan 1;76(1):260-8.
19. Ritter M, Forman J, Kupelian P és mtsi.: Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer J.* 2009 Jan-Feb;15(1):1-6.
20. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM és mtsi.: Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jul 1;29(4):755-61.
21. Roach M 3rd, Bae K, Speight J és mtsi.: Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):585-91.
22. Denham JW, Steigler A, Lamb DS és mtsi.: Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):451-9.
23. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA és mtsi.: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Jan 23;299(3):289-95.

24. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ és mtsi.: Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15;77(4):1046-52.
25. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P és mtsi.: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1066-73.
26. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA és mtsi.: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma: Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
27. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, és mtsi.: Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2497-504.
28. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G és mtsi.: Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2516-27.
29. Widmark A, Klepp O, Solberg A és mtsi.: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
30. Valicenti RK, Bae K, Michalski J és mtsi.: Does hormone therapy reduce disease recurrence in prostate cancer patients receiving dose-escalated radiation therapy? An analysis of Radiation Therapy Oncology Group 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1323-9.
31. Ágoston P, Major T, Fröhlich G és mtsi.: Permanens implantációs prosztatata brachyterápia korai, szervre lokalizált prosztaták kezelésére. A módszer magyarországi bevezetése és első tapasztalataink *Magyar Onkológia* 2011 in Press
32. Agoston P, Major T, Fröhlich G és mtsi.: Moderate dose escalation with single-fraction high-dose rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Brachytherapy*. 2011 Feb 22. in Press
33. Lakosi F, Antal G, Vandulek C és mtsi.: Open MR-Guided High-Dose-Rate (HDR) Prostate Brachytherapy: Feasibility and Initial Experiences *athol Oncol Res*. 2011 Jun;17(2):315-24.
34. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, és mtsi.: Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol*. 2009. DOI:10.1155/2009/327945
35. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J és mtsi.: GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Feb;74(2):137-48.
36. Guix B, Bartrina J, Henriquez I, et al. Combined treatment 3D-conformal radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate- or high-risk prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome of a dose-escalation prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):S83-84.
37. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H és mtsi.: Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 1;79(2):363-70.
38. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L és mtsi.: High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1306-16.
39. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, és mtsi.: High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84:114-120.

40. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC és mtsi.: Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):168-73.
41. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M és mtsi.: High-Dose-Rate Monotherapy: Safe and Effective Brachytherapy for Patients with Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 9. in Press
42. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P és mtsi.: Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006 Jun;79(3):259-69.
43. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS és mtsi.: Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):33-7.
44. Yu JB, Makarov DV, Gross C. A new formula for prostate cancer lymph node risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 May 1;80(1):69-75.
45. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I és mtsi.: RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):383-7.
46. Raldow A, Hamstra DA, Kim SN és mtsi.: Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: evidence and analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011 Apr;37(2):89-96.
47. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: longterm followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62. 20.
48. Bolla M, van Poppel H, Collette L és mtsi.: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
49. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H és mtsi.: Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4178-86.
50. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I és mtsi.: Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):361-8.
51. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW és mtsi.: Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2035-41.
52. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr és mtsi.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74.
53. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE: Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):545-53.

11. A KÖZPONTI IDEGRENDSZER DAGANATAI

Bevezetés

Az elsődleges központi idegrendszeri (KIR) daganatok pl. a tüdő- vagy emlőrákhoz viszonyítva kisebb számban fordulnak elő, azonban más daganatos megbetegedések agyi (vagy gerincűri) áttétei mind gyakrabban kerülnek felismerésre. Mind a primer, mind a másodlagos agyi malignómák ellátásában pedig a sugárterápia játssza a döntő szerepet, ezért nagyon fontos a KIR besugárzások technikájának és lehetőségeinek pontos ismerete. Néhány nagyon fontos szempont, amely a neuro-onkológiai betegek ellátását speciálissá teszi:

A betegek állapota: az agy- és gerinctumoros betegek sokszor igen elesett állapotban, komoly tünetekkel, mozgási, kommunikációs nehézségekkel vagy éppen zavart pszichés állapotban kerülnek vizsgálatra, illetve ellátásra. De megfelelő állapotú betegeknél is előfordulhat, hogy a kezelés mellékhatásaként jelentkező agyödéma, koponyaűri (v. gerincűri) nyomásfokozódás miatt súlyosabb, akár életveszélyes klinikai állapot alakul ki. Mindezekből következik, hogy a KIR-daganatos betegek az átlagosnál nagyobb odafigyelést igényelnek, fontos a panaszokra (gyakoribb fejfájás, hányinger, állandó fáradtság, aluszékonyság, vagy az addig is fennálló tünetek súlyosbodása) folyamatos rákérdezni, hiszen időben elkezdett gyógyszeres kezeléssel a komolyabb állapotromlás többnyire megelőzhető.

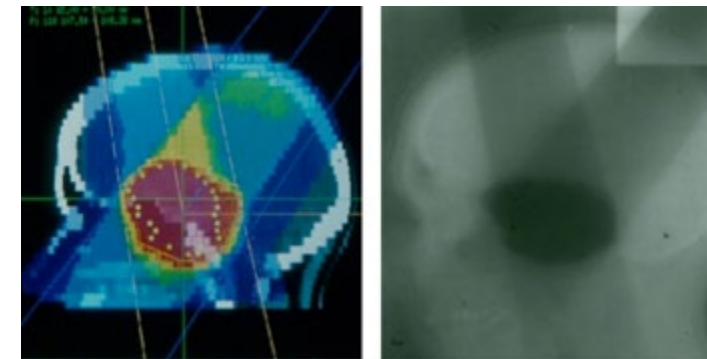
Időfaktor: a röntgendiagnosztika, az idegsebészeti technika és az intenzív gyógyszeres terápia fejlődése miatt az idegrendszeri daganatok egyre ritkábban képezik sürgősségi besugárzás indikációját, hiszen a radioterápia hatása csak lassabban, általában napok-hetek múlva jelentkezik. Így sürgősségi sugárkezelést agytumoros betegeknél egyre ritkábban indikálunk (régén ez szinte mindennapos volt agyi limfómánál, áttéteknél), de a gerincvelőt komprimáló (és így súlyos neurológiai klinikai tüneteket okozó) csigolyaáttétek esetében a besugárzást 24-48 órán belül el kell végezni, mert ezen időszak után már javulás a beteg állapotában nem várható. Ez a jelenség is jelzi az idegszövet fokozott sérülékenységét és az időfaktor komoly szerepét. Tehát a KIR-besugárzásokat nagyon sokáig halogatni nem szabad, illetve azok időben történő elvégzésére mindenkinek rendelkezésre kell állnia.

Funkció: a KIR nevéből is adódóan központi szerepet játszik a szervezetben, az egyes régiókhoz fontos, sokszor vitális funkciók tartoznak. Bizonyos rugalmasság, működésátvételi képesség

az idegszövetben is létezik, mégis az idegrendszert sugárbiológiai és funkcionális szempontból típusosan ún. „sorban-kapcsolt” szervnek tartjuk. Ez azt jelenti, hogy egy helyi sérülés végleges károsodást, funkcióvesztést okozhat. Gondoljunk például a gerincvelőre, ennek a daganat vagy éppen a műtét/sugárkezelés okozta sérülése azt eredményezheti, hogy az adott szegmens alatti gerincvelőszakasz teljesen funkcióját veszti, például a háti szakasz károsodása mindkét oldali alsóvégtag bénulást és inkontinenciát, bélműködészavart okoz, de ugyanez a felső nyaki gerincszakaszon már a rekeszbénulás miatt az élettellel összeegyeztethetetlen állapotot eredményez. (Összehasonlításként: a legtöbb szerv ún. „párhuzamosan kapcsolt”, tehát a tüdő, a máj, a vesék stb. egy részének károsodása valószínűleg még nem jelent a működésben érdemi zavart.) Ezek a tények is jelzik, hogy a KIR daganatos betegségeit nagy odafigyeléssel kell kezelni, és a sugárkezelés során a céltér fogat kijelölésnek, a rizikószervek meghatározásának, a dóziselőírásoknak és a kezelések mindennapos, pontos kivitelezésnek is kiemelt a jelentősége.

Technológia. A KIR-besugárzások között számtalan van, amely igen speciális, nagy pontosságot igénylő és/vagy rendkívül bonyolult kivitelezésű (l. stereotaxiás pontbesugárzás, kraniospinális irradiáció). De azt is lehetne említeni, hogy az agydaganatok kezelésében van a legnagyobb jelentősége a valódi „térbeli”, 3 dimenziós látásmódnak, nonkoplanáris, axiális mezőbeléptetéseknek (11.1.a-b ábra). Összegezve, a KIR-besugárzás gyakorlata különösen nagy kihívást jelent mind az indikáló orvos, mind a tervező fizikus, mind a kezeléseket végző röntgenterápiás asszisztens számára.

Pszichés tényezők. Mindezek mellett azt tudni kell, hogy az agydaganatok többségénél (áttétek, malignus gliomák) nagyon rosszak a túlélési esélyek. Ezt érzik, sejtik a betegek, általában tudják (de nem mindig veszik tudomásul) a hozzátartozók, és ez különösen nehéz teszi a személyzet dolgát, illetve a szükségszerű kommunikációt. Ugyanakkor számtalan testi, mozgáskészségbeli, kapcsolati fogyatékoságot látunk a betegeknél. De ilyen nehéz helyzetben is őszintének, hitelesnek, ugyanakkor „reményt keltőnek” kell maradnunk.

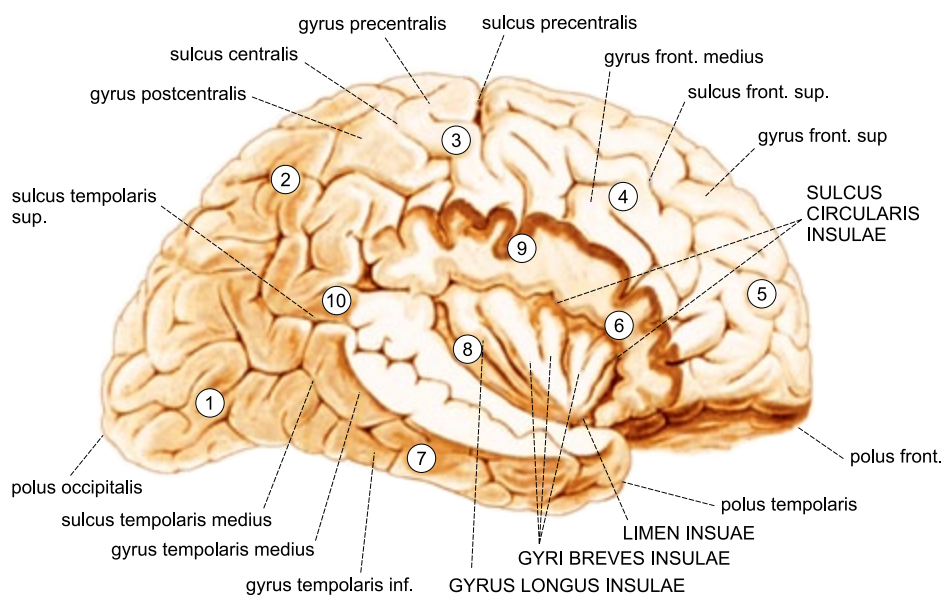


11.1. ábra: Koponyatető felől beléptetett sugárnyalábok

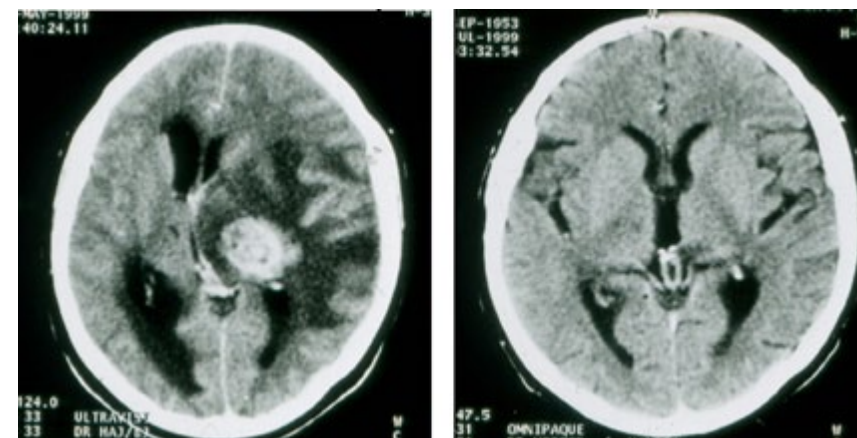
Epidemiológia, etiológia, szövettani beosztás

A központi idegrendszer, az agyállomány (11.2. ábra), illetve a gerincvelő elsődleges tumorai felnőtteknél az összes daganatos megbetegedés alig 2%-át teszik ki, de gyermekkorban sajnos közel minden harmadik rosszindulatú szöveti burjánzás, és közel minden második szolid tumor ideg- és szöveti kiindulású. A gerincvelői tumorok az összes KIR-daganat mindössze 5-10%-át adják, és többnyire alacsony grádusú, onkológiai kezelést nem igénylő elváltozások (a malignus formák azonban rendkívül agresszív viselkedésűek). A környéki idegrendszer jó- és rosszindulatú daganatait a legtöbb összefoglaló a lágyszöveti tumorok részeként tárgyalja, így ezekről a későbbiekben is legfeljebb csak említést teszünk.

Agyi és gerincűri áttétek a daganatos betegek 10-20%-ánál jelentkeznek klinikai tünetekkel, azonban patológiai vizsgálatok szerint majdnem minden második esetben kimutathatók. Érdekes módon, talán keringési okok miatt, klinikai jelentőségű gerincűri áttétekkel ritkán találkozunk, agyi metasztázisok azonban sokszor rutinszerű staging koponya-CT vagy MRI-vizsgálatok során is igazolódnak (akár mindenféle tünetképzés nélkül). Az idegrendszeri áttétek klinikai jelentősége az elmúlt években egyértelműen növekszik, hiszen a modern képalkotás birtokában egyre korábban, sokszor nem csak kezelhető, hanem gyógyítható formában (l. pontbesugárzás) kerülnek felismerésre. Az agyi áttétek kialakulásában az egyes daganatok jellegzetességein, illetve a gazdászövet



11.2. ábra: Az agyállomány oldalnézete



11.3a-b. ábra: Agyi áttét kialakulása emlőtumoros betegnél sok évvel a primer ellátás után; sugárkezelés után teljes regresszió

tulajdonságain kívül még egy fontos tényező játszik szerepet. Az egyre inkább hatékony kemoterápiás és biológiai terápiás szerek közül mindössze néhány jut át a véragy-gáton, így a szóródott daganatos sejtek az immunológiai szempontból is kevésbé aktív KIR-ben könnyebben képeznek metasztatikus góccokat. Így érthető, hogy egyre több kemoterápiával ellátott rákbeteg „éli meg” az idegrendszeri metasztázisok kialakulását (11.3.a-b ábra). Egyébiránt koponya- és gerincűri áttétek leggyakrabban – részben előfordulási gyakoriságuknak megfelelően – a tüdő, az emlő, a vese és a gyomor-bél rendszer tumorai, illetve a melanoma malignum adnak [8,10,14].

Magyarországon évente kb. 600-800 újonnan diagnosztizált elsődleges és legalább 3-4000 áttétes agy- és gerincdaganattal kell számolnunk. A sebészi terápia korlátai miatt pedig a betegek többségénél a sugárkezelés előbb vagy utóbb mindenképpen szükségessé válik.

Az idegrendszeri daganatok keletkezésének hátterében szerepelhetnek genetikai faktorok (pl. 1p és 19q vesztés oligodendrogliomáknál), familiáris halmozódás (ld. Recklinghausen-kór), vírusfertőzés (agyli limfómák HIV-betegeknél), karcinogén kémiai ágensek (PVC, nitrozóvegyületek), sugárhatás (l. ionizáló és nem ionizáló sugárártalom, pl. koponyaűri sugaras profilaxisban részeltetett leukémiás gyerekeknél gyakrabban alakulnak ki gliális és mesenchymalis tumorok) esetleg hormonhatás (nem szült nőknél gyakoribbak az agytumorok). Saját megfigyeléseink szerint a gliomák gyakoribbak jól strukturált intellektussal rendelkező embereknél. A különböző primitív neuroectodermális és gliális tumorok jellegzetes életkorokban és típusos lokalizációkban jelennek meg, ennek magyarázatát adhatja a Cushing-Bailey-féle mező elmélet, miszerint a differenciálatlan neuroectodermális őssejtek a fejlődésnek megfelelően bizonyos struktúrákban tartósan megmaradnak, majd aktiválódnak [8,10,14].

Más daganatokkal szemben az idegrendszeri tumoroknál a T(NM)-klasszifikációt nem használjuk rutinszerűen, nyirokcsomó- vagy távoli áttétek megjelenése pedig rendkívüli ritkaságnak számít.

Agydaganatoknál döntően a szövettani típus és grádus, illetve a lokalizáció határozzák meg a terápiás lehetőségeket és a beteg további sorsát. A KIR-tumorok szövettani beosztását igen nehézé teszi a sokféle terminológia, a jó-, és rosszindulatúság közötti – elhelyezkedésből is fakadó – bizonytalan határok és a sokféle daganatszerű elváltozás. Mi összefoglaló táblázatunkban a WHO-klasszifikáció egyszerűsített formáját adjuk meg (11.1. táblázat). Agydaganatoknál a szövettani és a klinikai viselkedés között jelentős eltérés lehet, hiszen az idegrendszerben jóindulatú daganatok is okozhatnak pl. vitálisan fenyegető vérzést, liquor-keringési zavart, koponyaűri nyomásfokozódást stb.

Az idegszövet eredetű tumoroknál Grade I-II alacsony, Grade III-IV magas grádusú daganatot jelent. Ezt a sejttípus mértéke, az osztódások száma, az érújráképződés és a szöveti nekrozis megéléte alapján határozzák meg, de a pontos tipizálás és gradálás még gyakorlott neuropatológus számára is sokszor nehézséget jelent. Az elsődleges KIR-daganatok nagyobb részét kitevő gliális eredetű daganatoknál az alapszövet betűjele mellett (A-astrocytoma, E-ependymoma, O-oligodendroglioma) a grádust általában arab számmal jelölik.

11.1. táblázat: Az idegrendszeri tumorok egyszerűsített szövettani felosztása

NEURO-EPITHELIALIS TUMOROK	EGYÉB FORMÁK
1. Gliomák: – Astrocytomák (A1-3) – Ependymomák (E2-3) – Oligodendrogliomák (O2-3) – Oligoastrocytomák (OA2-3) – Glioblastoma multiforme (GBL)	1. Meningeomák 2. Choroideális plexus daganatai 3. Csírasejtes tumorok: – Germinomák és non-germinomák
2. Embrionális tumorok: – Medulloblastoma – Primitív neuroectodermális tumor – Ependymblastoma	4. Haemopoetikus rendszer tumorai: – Limfómák, plazmacytoma 5. Selláris tumorok: – Hipofízis adenomák – Craniopharingeoma
3. Pinealomák 4. Idegsejt eredetű tumorok: – Ganglioglioma – Neurocytoma	6. Mesenchymalis eredetű tumorok: – Benignus formák – Sarcómák – Malignus fibrosus histiocytoma – Ér eredetű tumorok (haemangio-pericytoma és haemangioblastoma)
5. Perifériás idegek tumorai: – Schwannoma – Neurofibroma	7. Egyéb tumorok, ciszták és tumorszerű elváltozások
Áttétek	

Tünetek, kivizsgálás, terápiás lehetőségek

A KIR-daganatok a lokalizációnak megfelelő idegi struktúrák izgalmi és/vagy kiesési tüneteit okozzák, előrehaladott esetekben térfoglalás, koponyaűri nyomásfokozódás és tömegeltolódások kísérelő jeleivel. Az átlagember számára legriasztóbb állandó fejfájás hátterében csak ritkán szerepel agydaganat, jellegzetes első tünet lehet előzmény nélküli epilepsziás roszullét, személyiségváltozás, végtaggyengeség, esetleg agyideg-tünet, látászavar, endokrin működési zavar. Gerincűri daganatok gyöki jellegű fájdalmat, vegetatív zavarokat és a lokalizációtól függően alsó végtagi vagy minden végtagra kiterjedő bénulásokat okozhatnak. Gyorsan növekvő daganatok, mint pl. csírasejtes tumorok, limfómák, kissejtes tüdőrák áttétek vagy centrálisan elhelyezkedő tumorok akár néhány napon vagy héten belül rendkívül súlyos, akár életveszélyes tüneteket okozhatnak, míg például a hipofízis adenomák, meningeomák vagy alacsony grádusú gliomák esetében sokszor hosszú hónapok vagy évek szükségesek a tüneti és/vagy radiológiai progresszióhoz.

A kivizsgálás a rutin belgyógyászati, neuro-pszichiátriai, endokrinológiai, szemészeti és szükség szerint EEG-vizsgálattal kezdődik. Ismert szisztémás tumoros betegség esetén minden neuro-pszichiátriai tünetet külön odafigyeléssel kell kezelni, ilyenkor mindenképpen koponya-CT/MRI illetve gerinc-MRI elvégzése javasolt. A pontosabb neuroanatómiai leképezés, és a szekvenciák változtatásának lehetősége miatt mind a kivizsgálás, mind a követés céljából elsősorban az MRI-vizsgálat javasolt.

A funkcionális izotóp-diagnosztikai módszerek közül a FDG/methionin PET-vizsgálatokat alkalmazzuk rutinszerűen, az előbbi a daganat magas grádusára, aktivitására adhat sokszor igen fontos információt, az utóbbi a gliomák kiterjedését határozza meg pontosabban. A PET-vizsgálatok legfontosabb indikációja az elsődleges kivizsgálás, illetve a posztterápiás differenciáldiagnosztika (így könnyebben elkülöníthető a recidív tumor a terápiás szövődményektől). A kivizsgálás során kiegészítő értéke lehet csírasejtes, illetve embrionális tumoroknál a gerincűri szórás megítélésére a liquor-cytológiai, gerinc-MRI, és csírasejtes tumoroknál a szubtípus meghatározásához a tumor-marker (AFP, β HCG, NSE) vizsgálatoknak.

Az idegrendszeri daganatok ellátása komplex neuro-pszichiátriai, endokrinológiai, idegsebészeti, sugárterápiás és onkológiai feladat. A legtöbb esetben a betegek először az idegsebészeti osztályra kerülnek, itt a műtéti lehetőségeket kell elbírálni, hiszen jelentős daganatos tömeg gyors eliminálása csak így érhető el. Az idegsebészeti műtéttechnika rengeteget fejlődött az elmúlt évtizedekben (ld. minimál invazív beavatkozások, mikroszkópos sebészet, intraoperatív UH ellenőrzés, MRI-alapú neuronavigáció), de mindezek birtokában is a középilonali, vagy azon áttérjedő tumoroknál, illetve életfontos központok érintettsége esetén sebészi beavatkozás nem vagy csak korlátozottan végezhető. Azt is tudni kell, hogy a KIR-tumorok döntő része kellő onkológiai radikálitással nem eltávolítható (központi-életfontos-humán funkciók megtartása, vagy éppen a gliális daganatok infiltratív tulajdonsága miatt). Ettől függetlenül a részleges, dekompresziós műtétnek

is nagy a jelentősége, hiszen az onkológiai kezelés biztonsággal sokszor csak így elvégezhető. Amennyiben műtét egyáltalán nem lehetséges, akkor is törekedni kell a hisztológiai diagnózis elérésére. Sztereotaxiás biopszia a mai technikai feltételek mellett csak ritkán, például agytörzsi vagy koponyabázis közeli lokalizációkban nem elvégezhető. Agykamrai vagy kamrában domborodó tumoroknál (ld. tobozmirigy-daganatok) neuro-endoszkópia segítségével nyerhető minta (és egyúttal így lehet III. agykamrai fenesztrációt végezni kamrai túlnyomás, hydrocephalus internus esetén). Ha semmiképpen nem lehet szövettani diagnózishoz jutni akkor – onkoteam döntés és megfelelő beteg felvilágosítás birtokában – a radiológiai diagnózis is elégséges lehet a terápia elvégzéséhez.

Bár a szisztémás, kemoterápiás lehetőségek az elmúlt években komoly fejlődést mutattak, mégis a legtöbb esetben sugárterápiás módszerek jönnek első lépésben szóba.

A sugárterápiás beavatkozások közül leggyakrabban a konvencionális, **frakcionált külső besugárzást** alkalmazzuk. Körülírt gócek esetében jön szóba a **stereotaxiás pontbesugárzás** (ennek frakcionált formája a stereotaxiás sugárterápia) vagy a **szövetközi brachyterápia**. A negyedik sugaras modalitás, a **nehézszeccske kezelések** Magyarországon nem kivitelezhetők, azonban koponyabázis-daganatoknál alkalmazásuk szóba kell, hogy kerüljön [8,10,14].

Az idegrendszeri sugárkezelések feltételei, indikációja, dózisos, sugaras mellékhatások

A mai elvárásoknak megfelelő agyi sugárkezeléshez mindenképpen komoly tapasztalat, modern besugárzás tervező rendszer és korszerű sugárterápiás géppark szükséges. Konvencionális röntgenbesugárzás csak koponyacsont folyamatok palliatív ellátása esetén jöhet szóba, és a telekobalt készülékeket is legfeljebb palliatív kezelésekre (pl. WBRT) szabad használni. Az esetek többségében a lineáris gyorsítók adta technológiai lehetőségeket és a – ma már rutinnak számító – 3D besugárzástervezés és koponyarögzítés előnyeit kell kihasználnunk. A céltérfogot pontos meghatározásához a tervezési CT mellett javasolt a sokkal pontosabb neuroanatómiai leképezést biztosító MRI (esetleg az MRS, PET) képi információjának felhasználása. Az MRI-képek tervezési CT-vel történő fúziójának lehetősége már a modern besugárzástervező rendszerek természetes opciója, primer agytumorok ellátásánál, pontbesugárzásnál, reirradiációnál az MRI felhasználása a céltérfogatok meghatározásához szinte kötelezően javasolható. Malignus gliomáknál, áttéteknél a kontrasztos T1 szekvenciát, alacsony grádusú tumoroknál inkább a T2 vagy a FLAIR szekvenciákat használjuk fel a céltérfogot definiálására. Sajnos az MRI-képek kissé torzíthatnak, ezt a céltérfogot ellenőrzésnél mindig figyelembe kell venni.

Néhány éve újabb lehetőség a KIR-i daganatok ellátásában is az intenzitás modulált radioterápiás (IMRT) sugártervezés és kezelés felhasználása, a módszer előnyeit a fokozott normál szöveti védelem fontossága miatt koponyabázis közeli tumoroknál, alacsony grádusú daganatok ellátá-

sánál, reirradiációnál, illetve a gyermek-onkológiai ellátásnál lehet leginkább kihasználni. Főleg az utóbbi esetben lehet az is fontos, hogy a legkorszerűbb besugárzás viszonylag rövid idő alatt történjen meg, például az ún. intenzitás modulált ívterápia (IMAT- intensity modulated arc therapy) formájában. Persze főleg gyermekkori daganatok ellátásánál kell fokozottan mérlegelni a normál szervek, szövetek integrál dózisterhelését is, hiszen ez a modern technológiák alkalmazása során megváltozhat.

Megint csak nagyon fontos a precíziós betegrögzítés, beállítás és mezőellenőrzés az agyi besugárzásoknál. A hagyományos maszkrögzítés is biztosítja, hogy nem lehetséges több 2-3 mm-es elmozdulásnál, az ún. stereotaxiás maszkoknál pedig az eltérési lehetőség 1 mm alatti. Ettől függetlenül a betegek fektetésénél és rögzítésénél, ha lehet, még akkurátusabban tegyünk meg minden lépést. A beállítások ellenőrzésénél felhasználhatjuk valamennyi megavoltos vagy kilovoltos képellenőrzési lehetőséget, az utóbbi esetében 3D röntgen vagy cone-beam CT alapú metodikát. A mezőellenőrzésnél – más régiókhoz hasonlóan – a röntgenárnyékot adó anatómiai struktúrák lehetnek elsősorban segítségünkre (l. koponyabázis, nyaki csigolyák, töröknyereg, orrmelléküregek, koponyacsont, esetleg meszes tobozmirigy stb.).

A korszerű KIR-sugárterápia mindenképpen szükséges feltétele a betegek fokozott kooperációs készsége, hiszen előfordulhat, hogy hosszabb ideig kell mozdulatlanul feküdni a besugárzó készülék alatt. Itt lehet speciális probléma az agydaganatos betegek gyakori pszichés érintettsége, és ezzel kapcsolatos kooperálási bizonytalanság. Gyógyszeresen nem befolyásolható pszichés tünetek, továbbá előrehaladott és alapvető életfunkciókat érintő neurológiai deficit, előrehaladott daganatos állapot, illetve várhatóan alacsony sugárterápiás hatásfok fennállta esetén az irradációt nem forszírozzuk.

Amennyiben a beteg neuropszichiatriai és általános-onkológiai státusa megengedi, akkor sugárkezelés szükséges szinte minden áttétes folyamatnál, minden magas malignitású primer tumornál és a besugárzás terápiás alternatíva lehet minden klinikai aktivitást mutató és/vagy inoperábilis-reziduális-recidív elsődleges „low grade” daganatnál. A dózisos meghatározásánál az egyes daganatok érzékenységén túl mindig a legalapvetőbb szempont a KIR adott részének toleranciája. Konvencionális frakcionálás (napi 1,8-2,0 Gy) mellett „low grade” tumoroknál 50-54 Gy-t, „high grade” esetekben 60-70 Gy-t szolgáltatunk ki. Alsó agytörzsi (ill. spinális) lokalizációknál mindig óvatosabban dozírozunk [8,10,14].

A Bergonié-Tribondeau-csoportosítás szerint az idegszövet nem tartozik a sugárérzékeny szövetek közé, azonban az egyes KIR-sejtek különböző érzékenységűek lehetnek, és ugyanakkor bármilyen károsodás az idegrendszerben mindig komolyabb következményekkel járhat. Jelenlegi ismereteink szerint sugárhatásra az oligodendroglia sejtek és az endothel sejtek a legérzékenyebbek (az érkárosodás szerepe vsz. a besugárzás effektusában is igen jelentős). Összességében azonban a sugaras reakciók többféle sejt károsodásának és kaszkádszerű másodlagos mechanizmusok (illetve a gliális őssejtek reparálási potenciáljának) bonyolult következményei [12].

Időrendi szempontból a sugaras szövődményeket korai, korai megkésett és késői reakciókra osztjuk. Jellegzetes korai mellékhatás az irradációs agyvizenyő, ennek progressziója koponyaűri nyomásfokozódást, tömegeltolódásokat, életveszélyes állapotot okozhat. A sugárkezelés során észlelhető állapotrosszabbodásért döntő mértékben a – részben tumoros, részben sugaras eredetű – agyödéma tehető felelőssé. Kezelésként korai esetben és megelőzésre vízhajtókat, komolyabb klinikai tünetek kialakulása esetén (neurológiai tünetek jelentős romlása, komoly fejfájás-hányás, tudatzavar) ozmotikus szereket és szteroid készítményeket adhatunk.

Ritkább szövődményként a sugárkezelés közben az epilepsziás roszullétek gyakoribbá válhatnak, liquor-keringési zavar, túlnyomás, hydrocephalus alakulhat ki, vagy a tumor bevérizhet. Az ún. korai megkésett reakciók a kezelés után néhány héttel lépnek fel, általában reverzibilisek, példa az ún. szomnolencia szindróma, vagy a fej-nyaki besugárzások után mutatkozó gerincvelői Lhermitte-szindróma, ennek tünete a fej mozgatásánál a végtagokban érzett villámszerű zsibbadás.

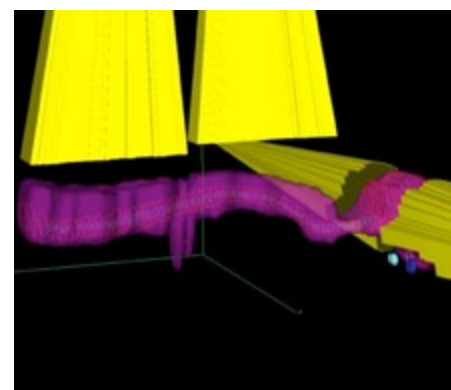
A késői szövődmények a kezelés után hosszú hónapokkal, évekkel jelentkeznek, ide tartozik a legkomolyabb dózislimitáló tényező, az ún. radionekrosis vagy agyi szöveti elhalás. Ennek kezelése műtéti vagy gyógyszeres, szteroid készítményekkel. Ritkább késői szövődmények a diffúz fehérállományi károsodás, az ún. leukoencephalopathia, az agyi „hegszövet képződés”, a gliosis, illetve a kortikális atrophia. Az agykérgi sorvadás veszélye miatt az elmúlt évtizedekben sokszor jelentették ki, hogy az agyi besugárzások következménye szinte mindig a komoly mentális károsodás, akár a teljes elbutulás. Neuro-pszichológiai felmérések alapján azonban kimondható, hogy maguk a különböző agydaganatok sokkal inkább okai a szellemi teljesítmény csökkenésének, mint bármelyik terápiás beavatkozás (műtét, sugárterápia, citosztázis), így azok inkább megtartó hatásúak a mentális állapot szempontjából. A technológiai fejlődés és a konformális ellátás rutinná válása szintén sokat jelent a normál agyszövet védelme céljából. Mindezekről függetlenül idős, mentálisan már eleve hanyatlott és/vagy intratekális kemoterápiával ellátott betegeknél a koponyabesugárzás várható előnyeit és hátrányait fokozottabban kell mérlegelni [8,10,14].

Konvencionális frakcionálás (1,8-2 Gy) mellett az agyszövet toleranciadózisa 54 Gy, eme dózis alatt érdemi károsodás esélyével még az agytörzsben sem kell számolnunk, 60 Gy esetén már közel 5%-ban súlyos sugaras szövődmények jelentkezhetnek. (Malignus gliomáknál ezt a rizikót vállalni kell, a jobb terápiás eredmények reményében.) Ezért 50-54 Gy az ajánlott dózis minden agytörzsi lokalizációjú daganatnál és lokalizációtól függetlenül minden „low grade” tumornál. Természetesen agyi besugárzásoknál rizikószervként kell tekintenünk az idegszöveten túl a szemlencsét, a retinát, a nervus opticusokat, a chiasmát, a hipofízist, az agyidegeket és a belsőfület. Toleranciadózisa a gerincvelőnél 45 Gy (ld. fej-nyaki, mellkasi, felső hasúri besugárzások), a perifériás idegeknél 50-54 Gy. Természetesen mind az agyszövet, mind a gerincvelő esetében a károsodás esélyét befolyásolja a besugározott térfogat és régió, a frakcionálás formája, a szimultán kemoterápia, illetve számtalan egyéb egyéni faktor szerepe.

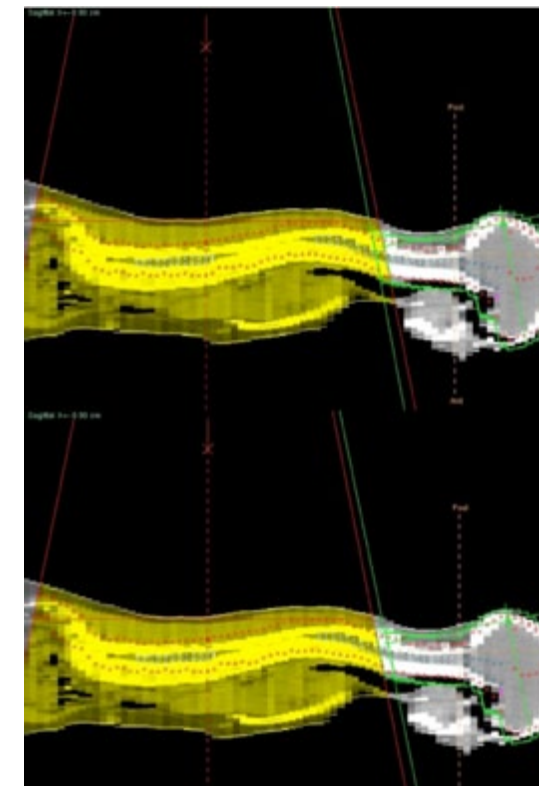
Az egyes speciális agyi besugárzási technikák

1. Kraniospinális sugárkezelés

A teljes agyi és gerincvelői tér besugárzása a liquoron keresztüli szórásra hajlamos, főleg gyermek- és ifjúkorban jelentkező, embrionális jellegű tumoroknál és más KIR-malignómák esetén igazolt multiplex gerincűri áttétek esetén szükséges. (Spinális metasztázis igazolására a liquor-cytológia ill. a gerinc-MRI lehet segítségünkre.) A kraniospinális irradíciónál magán az agy- és gerincvelőn túl el kell látnunk azon anatómiai struktúrákat is ahol a daganatsejtek megbújhatnak a kilépő idegek természetes kivezető nyílásainál, ill. a liquor-tér kiboltosulásaiban (ld. lamina cribrosa, retrobulbaris tér, csigolyarések, durazsák SII magasságig). Összességében tehát igen bonyolult, irreguláris és nagy volumenű céltérfogatot kell kezelni, úgy, hogy a környező sugárérzékeny struktúrák (bulbusok, garatnyálkahártya, nyelöcső, vesék, vékonybelek, gonádok stb.) csak minimális sugárterhelésben részesüljenek. Leggyakrabban hason fekvő helyzetben (11.4.a ábra) a koponyát oldalirányból, és a gerincet csak egy vagy kettő hátsó direkt mezőből (11.4.b ábra) sugarazzuk (kisgyermekeknél alkalmazták egy időben az ún. hokiütő-tartást, hason fekvő, váltott oldal koponyatartásban). Fel-nőtteknél a hosszú gerincszakasz miatt általában mező-osztás szükséges (általában LII-III magasságban, ui. itt már nem kell számolnunk a myelonkárosodás veszélyével). Mindenképpen stabil, precíziós maszkrogtázis és lineáris gyorsítóval való kezelés ja-



11.4a-b. ábra: Kraniospinális besugárzás helyzete és mezőelrendezése



11.4c-d. ábra: Mezőszél-csúsztatás egy kezelési frakción belül



11.5. ábra: Dóziseloszlás craniospinális besugárzásnál IMAT alkalmazásával

vasolt. Régebben hagyományos szimulátoros ellenőrzés mellett állítottuk be a kezeléseket, a mai kor szelleme mellett azonban ezen ellátási formánál is 3dimenziós CT-alapú besugárzástervezés, akár IMRT formában történő ellátás javasolt (11.5. ábra).

A hagyományos szimulátoros beállítás egy igen komoly odafigyelést igénylő feladat. Ennek során a 2 alapvető feladat a pontos és reprodukálható illesztések létrehozása, és a sugárnyaláb divergencia zavaró hatásának kizárása. Az illesztések magasságában kívánatosan párhuzamos sugárnyalábok elérése céljából a laterális koponyamezőt a gerincmező mezőhosszból kiszámítható divergenciája szerint kollimáljuk, az oldalsó mezők széttartásának kizárását pedig néhány fokban asztalforgatással tudjuk elérni.

Mind a hagyományos, mind a CT-tervezés alapján történő ellátás során a legnehezebb feladat a megfelelő mezőillesztés, az összefekvés, illetve a túl nagy rés elkerülésére. Az összefekvés (és így a túldozírozás) a nyaki gerinc területén akár fatális, a thoracolumbális átmenetben rendkívül komoly következményekkel járhat. A túl széles biztonsági rés pedig a relapszus fokozott kockázatával járhat együtt. Ezt a dilemmát például az illesztési területek (és így az esetleges túl- vagy aluldozított részek) hetente történő 1-2 cm-es csúsztatásával lehet feloldani. Ez a stratégia a korszerű technika mellett is követhető, egy kezelésen belüli illesztés-csúsztatással, részmezők, mezőszegmensek segítségével (11.4.c-d ábra). Az izocenter váltás nehézségei pedig talán leginkább úgy uralhatók, ha a 2 vagy 3 szükséges izocentert egy a gerinc lefutásával párhuzamos egyenes mentén helyezük el, s így azokat csak egy koordináta mentén kell elmozdítani [13].

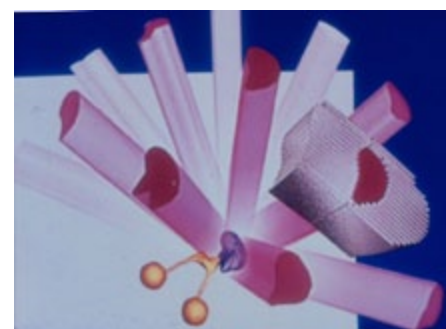
2. Teljes koponyabesugárzás (WBRT-whole brain radiotherapy).

Leggyakrabban teljes koponyáúri besugárzást multiplex agyi áttétek esetén végzünk (ritkább indikációk: limfómák, multiplex gliómák). Tulajdonképpen ez a leggyakrabban végzett neuro-onkológiai célzatú beavatkozás. Miután többnyire palliatív kezelésekről van szó, sokszor telekobalt készüléken (a dózishomogenitás itt is megfelelő, a szélesebb félárnyékkal azonban számolni kell),

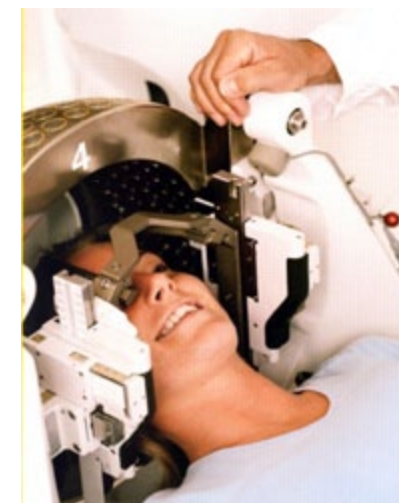
néha maszkolás nélkül és nyílt mezőkkel (mindössze a bázissal párhuzamos mezőkollimációval) történik az ellátás. A technológiai fejlődés birtokában azonban itt is a 3D tervezés és ellátás a követendő cél. WBRT kezelést agyi áttétképződést megelőző céltalattal is szoktunk végezni, például kissejtes tüdőrák kezelése során. Speciális kiterjesztett agyi besugárzás a teljes kamraúri irradiáció, ezt ritkán, csak kamraúri szórásra hajlamos tumoroknál (ld. germinómák, plexus daganatok) alkalmazzuk.

3. Stereotaxiás külső besugárzások

2-3 cm céltér fogat átmérőig alkalmazható az ún. sugársebészeti beavatkozás vagy stereotaxiás pontbesugárzás. (A „sugársebészet” szó is kifejezi, hogy itt a nyílt koponyaműtétet helyettesítő, azzal egyenértékű és kevésbé veszélyes-költséges beavatkozásról van szó.) Kétféle formája létezik, a lineáris gyorsítón vagy az ún. gamma-késen végzett besugárzás. A frakcionált formát stereotaxiás sugárterápiának hívjuk. A módszer lényege, hogy a kis térfogatokra fókuszált sugárnyalábokat (11.6. ábra) nagyon sok irányból vesszünk fel, vagy mozgó-forgó ún. ívbesugárzást alkalmazzunk, és így a környező szövetek, szervek dózisterhelése szinte elhanyagolhatóvá válik. Ez egyúttal azt is jelenti, hogy egyszeri nagyobb, akár 20 Gy körüli dózisok is kiszolgáltatathatók a KIR toxicitás érdemi kockázata nélkül. A lineáris gyorsítón végzett beavatkozást ún. stereotaxiás célzó- és rögzítő kerettel végezzük, a konformalitás ún. szekunder vagy „micro-multileaf” kollimátorokkal biztosítható. A sugársebészet másik, sokkal költségesebb formája az ún. gamma-kés besugárzás (11.7. ábra). Itt nagyszámú kollimálható kobalttöltetet helyeznek el gömbhéjszerűen egy ólom-ötövetből készült ún. központi testben, ehhez a beteg koponyáját egy belső maszk rögzítéssel csatlakoztatják. 3D-tervezés alapján csak bizonyos tölteteket „aktiválnak”, így elérve a szükséges konformalitást. Egyébiránt a kétféle sugársebészeti módszerrel végzett pontbesugárzások indikációs területe és hatékonysága szinte teljesen megegyezik.



11.6. ábra: Kicsiny céltér fogat és mezőbeléptetés számtalan irányból



11.7. ábra: Gamma-kés sugársebészet

A pontbesugárzás indikációs területei a kisszámú és körülírt agyi metasztázisok, a szövettanilag benignus arterio-venosus malformációk (AVM), ritkábban más primer agydaganatok. Típusos indikációs terület pl. a hallóideg jóindulatú daganata, a híd-kisagy szögleti acusticus neurinóma (mely hallászavart, szédülést, járási bizonytalanságot okoz). Ebben az indikációban pl. a műtéti eljárással szemben a pontbesugárzás a perifériás idegeket jobban kíméli [1, 3, 16].

4. Invazív, szövetközi sugárkezelések

A XX. század első évtizedeiben – még a modern besugárzási technikák kifejlesztése előtti időszakban – is cél volt az agydaganatok célzottabb sugárkezelése. Ezt akkor leginkább a szövetközi sugárterápia teljesítette, így rádium izotóp beültetést agyi malignómák, hipofízis tumorok esetében már abban az időszakban is végeztek. A módszer továbbfejlődését a stereotaxiás célzókészülékek bevezetése, majd 3 dimenziós CT-alapú besugárzástervezés brachyterápiás kiterjesztése biztosította. Számtalan izotópot használtak a rádiumon kívül is (Au-198, Co-60, P-32, Ta-182, Ir-192 stb.), végleges vagy átmeneti beültetés formájában. A modern perkután sugárterápia alkalmazása mellett az agyi szövetközi sugárterápia ismét kissé háttérbe szorul, de mint lehetőség továbbra is ott áll, a terápiás paletta szélesítésére.

A beavatkozás invazív jellegű, csak idegsebészeti, izotóp-használatra feljogosított műtőben végezhető (11.8. ábra). Nagyobb, akár 4-6 cm-es felszín közeli céltérfogatok is kezelhetők. Jelenleg leggyakrabban ún. LDR (low dose rate) irradiáció céljából alacsony aktivitású Iridium-192 és Jód-125 izotópot (ún. jód seedeket), a HDR-AL (high dose rate after-loading) kezelésre magas aktivitású Iridium-192 izotópot használnak. Az optimális katéterhelyzeteket és izotópelhelyezési koordinátákat a CT-rekonstrukció és 3D-tervezés alapján határozzuk meg. A LDR kezelések indikációs köre leginkább low-grade gliomák definitív ellátása, a HDR-AL kezeléseket palliatív intencióval szoliter áttéteknél és ill. high-grade gliomáknál végezzük. [6]



11.8. ábra: A szövetközi agyi AL kezelés lépései: 1. recidíva igazolása, 2. katéterhelyzet meghatározás után implantáció az idegsebészeti műtőben, 3. 3D CT-tervezés, 4. a kezelés

Speciális szövetközi technika a főleg fiatalokban jelentkező, jó kórjólátú, szövettanilag benignus kraniopharingeoma üregi sugárkezelése, mely során β -emitter izotópot (Y-90) tartalmazó kolloid oldatot fecskendeznek be a cisztás tumorba.

5. Nehézrészecske-besugárzás

A nehézrészecskék (protonok, neutronok, nehéz ionok, pi-mezonok stb.) orvosi felhasználása már közel félszázados múltra tekint vissza, és egyes vélemények szerint minden kb. tizedik-huszadik tumoros megbetegedés esetében ez lenne az optimális terápiás modalitás. KIR-i indikációval jelenleg leginkább koponya-bázis tumorok protonbesugárzását végzik rutinszerűen. Egyébiránt eme modalitások felhasználhatóságának szempontjából a fizikai alapot a meghatározott szöveti mélységekben kialakuló magas csúcódózis („Bragg-peak”) és a magas energiaátadási képesség („high-LET”- linear energy transfer) adja meg.

A leggyakoribb daganatok sugárkezelése

1. Glioblastóma multiforme és a malignus gliomák

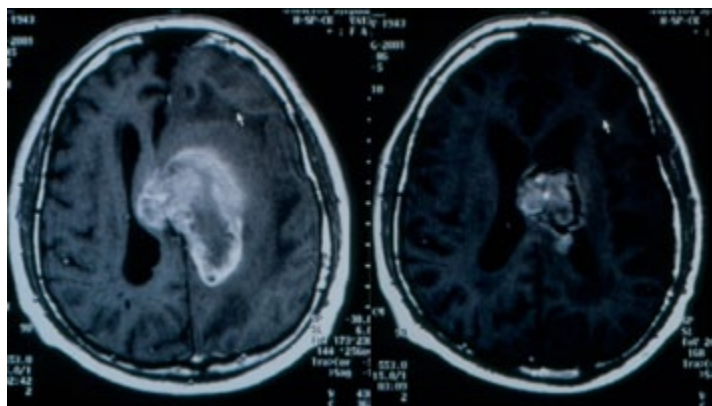
A gliális eredetű tumorok döntő hányada magas malignitású elváltozás. Ebbe a csoportba tartozik a IV-es grádusú, igen rossz prognózisú glioblastóma multiforme (GBL), amely sajnos a leggyakoribb agydaganat típus. A malignus gliomák közé tartozik még az anaplasticus astrocytoma (A3), az anaplasticus oligodendroglioma (O3) és a ritkább, liquor szórásra hajlamos anaplasticus ependymoma (E3).

Összességében a malignus gliomáknál csak néhány hónapos, egy-néhány éves túlélés várható, így a malignus gliomák ellátása komoly kihívást jelent. A legfontosabb, életkilátást befolyásoló, ún. prognosztikai faktor gliomáknál a grádus, ua. a fiatal életkor – szemben más tumorokkal – mindig jobb terápiás eredményeket hordoz magában. Tekintettel a gliomák infiltratív tulajdonságára, sugaras ellátás a műtéti lehetőségektől függetlenül mindig szükséges. Az elmúlt évtizedek CT/MRI-vizsgálatai egyértelműen bizonyították, hogy kiújulás szinte mindig az eredeti lokalizációban várható, többszörös csak ritka esetekben észlelhető, így a hagyományos nagymezős technikák helyett már mindenhol lokális, konformális sugárkezelést alkalmaznak. A céltérfogat-meghatározásnál a makroszkópos tumoron, illetve műtéti területen kívül 2-3 cm-es biztonsági zónát kell felvenni, természetesen figyelve a természetes tovaterjedési utakra. A tumor körüli perifokális ödéma nem feltétlen része a céltérfogatnak, hiszen a perifokális ödéma akár az egész féltekét is elfoglalhatja. Az MRI-képkötés sokat segíthet a target definícióban, azonban az FDG-PET-vizsgálat rutinszerű alkalmazása nem terjedt el a céltérfogat-meghatározásnál, hiszen éppen a széles biztonsági zóna miatt a PET többlet információval általában nem szolgált. A centrált sugárhatás érdekében fokozatosan szűkített céltérfogatot is felvehetünk. Különösen radiokemoterápia esetén kerülnünk el a túlméretezett besugárzási térfogatok használatát, hiszen bármilyen morfológiai

vagy funkcionális károsodás esélye így jóval nagyobb. A javasolt dózis 60(70)/2 Gy. Elesett állapotú, idős betegeknél alkalmazható a jóval rövidebb hypofrakcionált kezelési séma (13-14x3 Gy). [2]

A glioblasztóma általában az idősebb, 60 év feletti életkor betegsége, keletkezhet újonnan (akár néhány hét alatt) vagy alacsonyabb grádusú daganatból transzformálódva. Klinikailag rendkívül gyors progresszió jellemzi, az MRI-képen szabálytalan alakú kontraszthalmozás és általában intratumorális nekrosis látható, komoly tumor körüli ödémával, térfoglalással. A várható élettartam kezelés nélkül 2-6 hónap, a konvencionális műtéti ellátás és besugárzás után mindössze 8-12 hónap.

A nagyfokú terápiarezisztencia miatt glioblasztómánál számtalan dóziseszkálációs és kombinált kezelési protokollt állítottak fel az elmúlt évtizedekben (sugársebészeti vagy brachyterápiás boost, alterált frakcionálási sémák, sugárérzékenyítők, radiokemoterápiás kezelési sémák stb.) eredményeket legfeljebb csak szelektált esetekben elérve. Az első ún. prospektív, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat 2005-ben igazolta egy új terápiás protokollt a konvencionális ellátáshoz viszonyított – mind élettartam-növekedésben, mind a tartósan túlélő betegek arányát tekintve – eredményesebb voltát. Stupp és munkatársai a 60/2 Gy összdózisú konformális külső sugárkezelés mellett szimultán temozolamid (Temodal) kemoterápiás kezelést alkalmaztak, majd ezt követően havonta ismétlődő mono-kemoterápiás ciklusokat végeztek még fél évig. Azóta ez a radio-kemoterápiás kezelés vált a jó állapotú glioblasztómás betegek standard terápiájává (11.9. ábra). S bár ez a kezelés átlagosan csak 3 hónap élettartam-növekedést jelent, mégis ezzel vált elérhetővé, hogy az egyik legrosszabb prognózisú daganatos megbetegedés esetében az 5 éves túlélők aránya 1-2%-ról 10% felé emelkedett. A gyógyulási eredmények különösen jók az ún. MGMT (metil-guanin-metil-transzferáz) hypermetilált betegeknél, sajnos azonban eme molekuláris patológiai eltérés rutin meghatározása még nem lehetséges. Temodal kezelés közben természetesen folyamatos vérképpenőrzés és állandó orvosi kontroll szükséges. Típusos mellékhatás



11.9. ábra: Glioblasztóma látványos regressziója radiokemoterápiás kezelés közben

a trombocytopenia, de a betegek gyakran számolnak be komoly közérzetzavarról, hányingerről is. Légúti hurutos tünetek esetén gondolni kell oportunistá pneumocystis carinii fertőzésre is, sokan preventív szulfonamid adását is javasolják [15]. A kombinált kezeléseket után elvégzett MRI-vizsgálatoknál gyakran észleljük az ún. pszeudo-progresszió jelenségét, ilyenkor az MRI kiújulást jelez, azonban csak a kezelés mellékhatásai mutatkoznak meg a vizsgálat során, a betegek általában panaszmentesek.

Persze számtalan egyéb újabb klinikai vizsgálat próbál újabb és újabb gyógyulási lehetőségeket adni a glioblasztómás betegek számára. Már a klinikai gyakorlatban is alkalmazható az ér-újraképződést gátló, bevacizumab (Avastin) kiújult glioblasztómák esetében, megfelelő terápiás hatékonysággal és általában több hónapos remisszióval [11].

A III-as grádusú anaplasticus vagy malignus astrocytoma a fiatal középkorú, 40-60 év közötti korosztály betegsége, CT/MRI-képeken gyakran cisztás tumorként jelenik meg. A prognózis jobb, mint a glioblasztómánál, a várható 2 éves túlélés már közel 50%-os, a kemoterápia is általában hatékonyabb.

Az oligodendrogliomák típusosan a fiatalabb korban mutatkoznak, jellegzetes a frontális és parietalis lokalizáció, a mészlerakódás, az intratumorális bevérzés és az epilepsziás roszullétek. Lassabb progresszió és jelentősen jobb terápiás válasz jellemzi. Erre a tumortípusra leginkább jellemző az 1p19q allélvesztés, ami egyúttal még jobb prognózist és a kemoterápiás kezelésekre adott még jobb választ előlegez meg.

2. „Low grade” gliomák

Az alacsony grádusú gliomák az összes KIR-tumor 10-15%-át teszik ki. Az ún. Grade I piloid astrocytoma típusosan a gyermek- és fiatalkorban, cisztás-szolid formában, a cerebellumban alakul ki. Minimális atípiá és osztódási aktivitás, nagyon lassú progresszió jellemzi, kizárólagos műtéti ellátás mellett is 90% feletti 10 éves túlélésre számíthatunk. A Grade II. astrocytomák ritkábban körülírt, szolid megjelenésűek, máskor diffúzan infiltratív típusúak. A malignus transzformáció nem ritka jelenség. A sugárkezelés akár perkután, akár LDR szövetközi formában megfelelő alternatívája lehet az idegsebészeti ellátásnak. Külső besugárzásnál a céltérfogat meghatározásánál (1)-2 cm biztonsági zónát veszünk fel. A posztoperatív besugárzás a progressziómentes túlélést növelheti, a teljes élettartamot nem befolyásolja. Adjuváns besugárzást elsősorban akkor indikálunk, ha a műtét nem volt radikális, ha a tumor kiterjedt (6 cm feletti) volt, a középvonalat infiltrálta, komolyabb tüneteket okozott és/vagy ha a beteg 40 évnél idősebbi [10]. A várható 5 éves túlélés 50% feletti.

3. Primitív neuroectodermális, ill. embrionális eredetű tumorok

Ide soroljuk az összes ún. embrionális eredetű agydaganatot, a centrális PNET-et, az ependymoblastomát, a pinealoblastomát, a centrális neuroblastomákat és a legjellegzetesebb, leggyakoribb, típusosan infratentorialisan megjelenő gyermekkori és fiatalkori agydaganatot, a medul-

loblastomát. Szövettanilag kicsiny, atipusos, gyorsan osztódó sejtek jellemzik, valamennyi felsorolt betegség liquorszórásra hajlamos. Kraniospinális sugaras ellátás mellett kemoterápia is mindig szükséges. Medulloblastoma esetében – szemben más gyermekkori agytumorkor rossz terápiás válaszával – a teljes gyógyulási arány meghaladja az 50%-ot.

4. Tobozmirigy- és csírasejtes daganatok

Csírasejtes tumorkorok jellegzetesen a tobozmirigyben (corpus pineale), illetve a III. agykamra környezetében fordulnak elő, gyakorta multiplex formában, liquorszórásra szintén fokozott hajlamot mutatva. Az igen változatos szövettani megoszlást mutató tobozmirigy-daganatok (11.2. táblázat) kb. kétharmada csírasejtes eredetű, nagyjából germinoma típusú, a here és a petefészkek csírasejtes daganataihoz hasonló viselkedésű tumor. A pinealomák szemmozgási zavarok mellett gyakran okoznak liquorkeringési akadályozottságot. Ilyenkor shunt beültetés vagy a III. agykamra fenestrációja szükséges a kezelés megkezdése előtt. Bár a régió daganatait régebben szövettani diagnózis nélkül sugaraztuk (a kezelési formát a tumor sugaras reakciójához, radiológiai-biológiai jellegzetességeihez igazítva, ez volt az ún. biológiai biopszia), manapság mindenképpen szövettani tipizálás javasolt (műtét, sztereotaxiás biopszia vagy endoszkópia kapcsán). Germinómánál alacsonyabb dózisz sugárkezelés mellett is teljes gyógyulás várható, nongerminoma esetén műtéti ellátás és kemoterápia szükséges, a tobozmirigy gliális és embrionális daganatait az előző fejezetekben említett alapelvek szerint kezeljük.

11.2. táblázat: A tobozmirigy daganatai

1. Csírasejtes tumorkorok: – germinoma (~50%) – non-germinomák (10-15%) – a, choriocarcinoma – b, embrionális carcinoma – c, Yolk-sac tumor – d, teratomák	2. Pinealomák: (20-30%) – pinealomacytoma – pinealoblastoma 3. Egyéb gliomák (5-10%) 4. Szoliter áttétek (5-10%) 5. Más, ritkább tumorkorok (pl. plexus daganatok, melanoma, meningeoma)
--	---

5. Hipofízistumorkorok

Onkológiai ellátást igénylő hipofízis adenomák (ritkábban carcinomák) az összes primer agydaganat csak kb. 10%-át teszik ki, azonban ún. microadenomák 10-25%-ban fordulnak elő a normál populációban is. A hipofízis adenomák általában igen lassan progrediálnak, tünetként különböző hormonális diszfunkciók, illetve szemészeti anomáliák, látótérkiesés mutatkozhatnak. A klinikai tünetképzés alapján Cushing-szindrómát (ACTH-túltermelés), acromegáliát (GH-túltermelés) prolactinaemiát és hormonálisan inaktív, selláris nyomási tüneteket okozó kórformákat különböztünk el. A betegség ellátása leggyakrabban endokrinológiai feladat, ennek eredménytelensége és/vagy nyomási tünetek kialakulása esetén műtét és/vagy sugárkezelés (frakcionált konformális

vagy stereotaxiás besugárzás, ill. szövetközi irradiáció) jön szóba, onkológiai kezelés után 80-90%-ban tartós tüneti remisszió érhető el. A leggyakoribb késői szövődmény a hypopituitarizmus, illetve ritkán mentális tünetek is kialakulhatnak [9].

6. Meningeomák

Az agyhártyákból kiinduló daganatok 95%-ban szövettanilag jóindulatúak. A meningeomák típusos kiindulása helye a koponyabázis, a sinus cavernosus és ékcsont szárnyainak környezete, illetve a tentorium és falx cerebri. Elsődleges a sebészi ellátás, de inoperabilitás, kiújulás vagy atipia, malignitás esetén sugárkezelés is szóba jön stereotaxiás pontbesugárzás vagy konformális irradiáció formájában.

7. Agyi limfómák

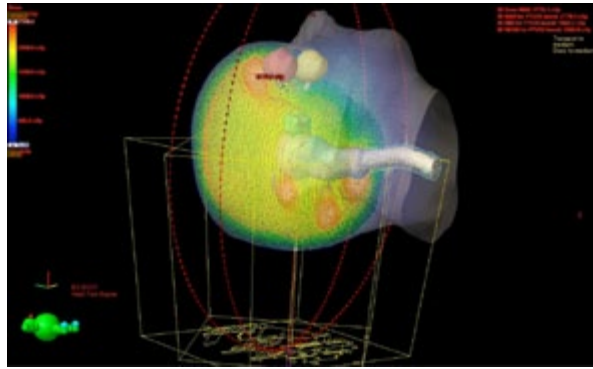
A primer agyi limfómák elsősorban az idősebb kor betegségei, HIV-fertőzés mellett jellegzetes daganatok. Típusosan az agykamrák környezetében jelentkeznek, kontrasztanyag adása nélkül is hyperdenz formában, szövettanilag főleg közepes és magas malignitású B-sejtes non-Hodgkin limfómák. Ellátásuk elsősorban metotrexát alapú szisztémás és intratekális kemoterápiából áll, a – kiterjesztett mezős – sugárkezelés szerepe másodlagos, elsősorban kemorezisztencia esetén jön szóba. Limfómáknál az alkalmazott sugaras dózisok általában alacsonyabbak 30 és 40 Gy közöttiek, a kiszolgáltatás normo-frakcionálással kell, hogy történjen. Ahogy említettük, a primer agyi limfómák főleg idősebb korban fordulnak elő, így az intratekális kemoterápia és a nagymezős besugárzás már könnyebben okoz mentális problémákat a kezelt betegeknek (főleg ha a besugárzás magasabb frakciókkal van kiszolgáltatva).

8. Metasztázisok

A legjellegzetesebb neuro-onkológiai feladat egy sugárterápiás osztályon a KIR-áttétek ellátása. Agyi áttétekkel bronchus karcinómás, emlőrákos, és melanómás betegeknek találkozunk a leggyakrabban, de az utóbbi években egyre több veserákból, kolorektális karcinómából, sarcomából eredő metastázist látunk el. Említettük, hogy tumoros betegnél neurológiai vagy pszichiátriai tünetek kialakulása esetén mindig gondolni kell a KIR-áttétképződés lehetőségére is. A diagnózishoz ismert tumoros alapbetegség (és várható biológiai viselkedés) mellett a CT/MRI véleményezés is elégséges.

Szoliter (vagy 1-2 gócu) áttéteknél műtét, és/vagy teljes dózisz külső besugárzás jön szóba, illetve stereotaxiás pontbesugárzás indikálható. 2-3 cm alatti és kisszámú gócnál szinte műhiba nem gondolni a pontbesugárzás elvégezhetőségére. A mai modern technológia mellett az is elképzelhető, hogy egyszerre szolgáltatassuk ki a teljes koponyaűri besugárzást és a frakcionált stereotaxiás besugárzást. Ez a besugárzási forma az IMAT technikák alkalmazása mellett viszonylag gyorsan, egy ülésben kiszolgáltatható (11.10. ábra).

Műtét után a teljes koponyaűri besugárzás növeli a loko-regionális kontrollt, de valószínűleg nem növeli a teljes túlélést. Multiplicitás esetén palliatív teljes koponyaűri besugárzás végezhe-



11.10. ábra: 4 gócu agyi metasztázisok és teljes koponyaűr szimultán sugárkezelése IMAT technikával

tő, leggyakrabban 10(12)x3 dózisban, de adott esetben kiszolgáltatható 5x4 Gy is, vagy ha mindenképpen fontos a maximális mentális tartalékok megtartása, akkor lehetséges a wbrt kezelés normo-frakcionálással is, 20-22x2 Gy dózisban. Átlagos esetben azonban, amikor többszörös koponyaűri áttétképződés mellett sajnos csak néhány hetes-hónapos túléléssel lehet számolni, akkor nem szerencsés a beteget egy hosszabb, többhetes és semmivel nem hatékonyabb kezelési kurzusnak kitenni. A koponyabesugárzás (ill. műtét) elbírálásánál mindig vegyük figyelembe a beteg általános, onkológiai és neurológiai státusát, illetve szerkezeti tartalékait. Az előszóban említettük, hogy elesett állapotú betegnél (és aktív tumoros alapbetegség mellett) nem kell mindenáron elvégezni a kezelést, hiszen ilyenkor nincsen semmilyen – élettartam-hosszabbító vagy életminőség-javító – hozadéka a koponya besugárzásnak [3, 4, 5].

Speciális áttétes szindróma a meningitis carcinomatosa, amely agyhártya és liquor-érintettséget jelent, a definitív diagnózist a liquor-cytológia sejt pozitivitása adja meg. Leggyakrabban tüdő- és emlőráknál, onkoheamatológiai megbetegedésekben fordul elő, tünetileg koponyaűri nyomásfokozódásra utaló és meningealis jelek, tudatzavar jellemzik. Szubintenzív tüneti ellátás, erőteljes dehidráció mellett elfogadható állapotú betegeknél intratekális kemoterápia és palliatív (főleg fokális, ritkábban kiterjesztett mezős) besugárzás jöhet szóba.

9. Spinális tumorok

Az összes KIR-daganat kb. 10%-a gerincűri. A spinális tumorokat intramedulláris és extramedulláris, illetve az utóbbiakat még intradurális és extradurális kórformákra osztjuk fel. A daganatok nagyobb része benignus, ill. alacsony malignitású, műtétilag kezelhető. Besugárzást magas grádus vagy ismételt kiújulás esetén kell megfontolni, a gerincvelő alacsonyabb toleranciájára miatt kisebb dózissal, hiszen radiogén mellékhatás itt különösen komoly klinikai következményekkel járhat. A sugárterápiás tervezésnél bizonyos szempontból a gerincvelő maga is rizikó-

szerv, de amúgy is a normál szöveti védelem kiemelt fontosságú (ld. nyálkahártyák, vesék, gonádok és növekvő gyermekeknél a csigolyatestek).

A gerincdaganatok témakörébe tartozhat a gerincvelői kompressziót okozó csigolyaáttétek, mint extradurális gerincdaganatok esete is. Nem ritka jelenségről van szó, ezért tumoros betegnél kialakuló mindkét oldali alsó végtagi gyengeség, inkontinencia (leggyakrabban a Th gerinc érintett) mindenképpen komolyan értékelendő, és további kivizsgálásra szorul (neurológia, gerinc-MRI, idegsebészet). Amennyiben valóban kompressziót okozó csigolyaáttét igazolható, akkor nagy dózisú szteroidterápia mellett az akut gerincsebészeti dekompresziós beavatkozás lehetőségeit kell megítélni (l. általános-onkológiai állapot, multiplicitás), hiszen így a maradandó gerincvelő-károsodás eredményesebben és gyorsabban megelőzhető. Ha műtét nem jön szóba, akkor a tünetek kezdetét követő 24-48 órán belül a palliatív sugárkezelést kell megkezdeni, általában nagyobb 3-4 Gy vagy akár 8 Gy frakciódózissal, szteroid védelem mellett.

Betegkövetés, szupportív ellátás, salvage beavatkozások kiújulás esetén

Az aktív onkológiai kezelés mellett a KIR-tumoros betegeknél mindig szükséges a megfelelő szupportív gyógyszeres terápia. A saceres rosszullétek kivédésére antiepilepticumokat (pl. carbamazepin- vagy hidantoin származékok); dehidráció, agyödéma csökkentés céljából vízhajtókat, komolyabb tünetek esetén ún. ozmotikus szereket (glycerin, mannit) vagy a szteroid-készítményeket (oradexon, metil-prednizolon) adunk. Malignus primer agytumorok és multiplex áttétek esetén is magas a tromboembóliás szövődmények kialakulásának veszélye, így sok esetben javasolható az alacsony molekulásúlyú heparin készítmények (LMWH – low molecular weight heparin) profilaktikus és folyamatos adása.

Komoly fizikai megterhelés, illetve autóvezetés a kezelési időszakban, illetve azt követően mindenképpen ellenjavallt. Agy- és gerincdaganatos betegek esetében mindig különösen fontos a megfelelő rehabilitáció, gyógytornáztatás, beszédterápiás stb.

A kezeléseket követően a betegek rendszeres neurológiai és onkológiai ellenőrzése szükséges. Rutin követésként az első 1-2 évben – a szövettani típus, a várható biológiai viselkedés függvényében – 2-6 havonta, majd félévente-évente kontroll CT/MRI javasolt. Kiegészítő vizsgálatok (PET, MRS, mintavétel stb.) elbírálása a leletek függvényében történik.

Az agy- és gerincdaganatok jelentős részénél sajnos a primer ellátás után néhány hónappal vagy néhány évvel várható kiújulás. Recidíva esetén az előző kezelésektől eltelt idő, azok jellege, a daganattípus, a beteg állapota, tünetképzés stb. alapján kell mérlegelni a további kezelések lehetőségeit. Alaptétel, hogy az előzetesen még nem alkalmazott terápiai modalitások kell, hogy legelőbb szóba kerüljenek. Az elsődleges ellátásnál is fontos, recidíva esetében pedig kiemelt jelentőségű a közös szakorvosi, „onkoteam” megbeszélés és döntés.

Onkológiai indikációval ismételt műtét általában 1 év után jön szóba, ismételt frakcionált besugárzás (reirradiáció) 2-3 év eltelte után szintén megfontolandó lehet. Ha csak frakcionált külső besugárzás történt a primer ellátás során, akkor körülírt kiújulásnál a brachyterápia és a sztereotaxiás sugársebészet lehetőségeit lehet végiggondolni. Újabb besugárzási formák használata esetén azonban bizonyos dózishatárokat mindig illik betartani (ismétel külső besugárzásnál pl. a teljes dózis több év eltelte után sem szerencsés, ha meghaladja a 100 Gy összesített dózist) [7].

Szisztémás salvage ellátásként kemoterápia malignus gliomák, csírasejtes, limfómák esetén hatásos kezelés lehet, mesenchymalis tumoroknál, „low grade” gliomáknál érdemi effektus nem várható. Malignus gliomáknál a temozolamid (Temodal) sokszor látványos hatással jár, több hónapos tüneti és radiológiai remissziót okozva. A másik leggyakrabban alkalmazott citosztatikum a carmustin (BCNU). A target terápiaik közül a már említett az anti-angiogenetikus bevacuzimab (Avastin) kezeléssel vannak némileg biztató eredmények. Természetes rendkívül komoly kutatások folynak más célzott biológiai kezelések, az immunterápia, génterápiaik irányában is.

Sajnos sok esetben előfordul, hogy sem műtét, sem aktív onkológiai beavatkozás nem jön szóba, ilyenkor csak tüneti ellátás lehetséges. Nagyon elesett állapotú betegeknél, ha a család az ápolási feladatokat nem képes ellátni, akkor hospice elhelyezés lehet a megoldás. Ilyen esetekben még nagyobb jelentőséggel bír a megfelelő pszichés vezetés, és a családnak is nyújtott lelki támogatás.

Irodalom

1. Fedorcák, I., Kontra, G., Horváth, Á. és mtsai: Agyi sztereotaxiás sugársebészet. A módszer ismertetése és az első hazai sugársebészeti rendszer bemutatása. *Orv. Hetil.*, 1992, 133, 292-298.
2. Hingorani, M., Colley, W.P., Dixit, S. és mtsai: Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol.*, 2012, 85, 770-781.
3. Horváth A.: Sztereotaxiás agyi sugársebészet Magyarországon 1991-2009. *Magy. Onkol.*, 2010, 54, 93-98.
4. Horváth A, Gáspár A, Bajcsay A és mtsai: Agyi metasztatizisok kezelése RPA klasszifikáció alapján. *Magy. Onkol.*, 2005, 49,129-131.
5. Kásler M. (szerk.): *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei*, Semmelweis Kiadó, 2008
6. Mangel, L., Julow, J., Major, T. és mtsai: Elsődleges agydaganatok CT-alapú 3D konformális sugárkezelése: külső és szövetroközi besugárzási lehetőségek hazánkban. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 1703-1709.
7. Mangel, L., Sipos, L., Fedorcák, I. és mtsai: Az ismételt frakcionált külső sugárkezelés (reirradiáció) elsődleges központi idegrendszeri daganatok kiújulásának kezelésére: az első hazai tapasztalatok *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1843-1849.
8. Mangel L.: Központi idegrendszer. In *Sugárterápia*, Ed.: Németh Gy., Springer Tudományos Kiadó Kft., 2001
9. Mondok, A., Szeifert, T.G., Mayer, A. és mtsai: A hipofízis daganatok sugárkezelése. *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 1497-1503.
10. NCI Treatment Guidelines, Central Nervous System Tumours www.nccn.org, 2012

11. Pikó, B., Bassam, A., Nagy, K.A. és mtsai: Érújdonképződés-gátló monoklonális antitest alkalmazása a szokásos kezelést követően kiújuló vagy progrediáló glioblastoma multiforme kezelésében. *Magy Onkol.*, 2012, 56, 166-170.
12. Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang, K.K. és mtsai: Radiation response of the central nervous system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1093-1112.
13. Sebestyén Zs., Kovács P., Gulybán Á. és mtsai: Modern 3D konformális craniospinális besugárzási technika, *Magy. Onkol.*, 2011, 55, 187-192.
14. Siker M.L., Donahue B.R., Vogelbaum M.A. és mtsai: Primary Intracranial Neoplasms. In *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Ed.: Perez CA., Brady LW., Halperin EC. Fifth Edition, Wolters Kluwer Health / Lippincott, Williams and Wilkins, 2008
15. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. és mtsai: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 987-996.
16. Szeifert, G., Nyáry, I.: A gamma-kés sztereotaxiás sugársebészetről. Új korszak az agysebészetben. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 2627-2632.

12. A VÉRKÉPZŐRENDSZER ROSSZINDULATÚ DAGANATAI

Leukaemiák

A gyermekek leggyakoribb malignus megbetegedése, 25-30%-os arányt képvisel a rosszindulatú betegségek között (1).

A leukaemiák 80%-a acut lymphoid leukaemia (ALL). A nem lymphoid csoport adja a maradék 20%-ot acut myeloid leukaemiák formájában (AML). Chronicus forma gyermekeknél csak elvétve fordul elő.

Néhány genetikai betegség predisponáló tényezőként szerepel az ALL kialakulásában (Down-kór, intrauterin elszennvedett ionizáló sugárzás növelheti a betegség kialakulásának esélyét).

AML gyakrabban fordul elő olyan gyerekeknél, akik már más daganatos betegségből meggyógyultak (második malignus betegség – kemoterápia utáni állapot).

ALL jellemzői:

- leggyakoribb 2-10 éves kor között
- fiúknál gyakoribb
- anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia jellemzi
- a betegek 1/3-ánál leukocytosis jellemzi.

A diagnosis felállításához elengedhetetlen a csontvelő-biopsia. A kenetben a blastos alakok túlsúlya látható, mely biopsziát követően immunkémiai eljárásokkal pontosítható.

A T-sejtes leukaemiák az ALL 15-20%-át teszik ki.

Tünetek:

- ún. nem múltó megfázás
- hőemelkedés
- gyengeség
- fáradékonyság
- étvágytalanság
- sápadt bőr
- esetenként csontfájdalom az infiltráció miatt

Diagnosztikai lépések:

- kórtörténet felvétele
- fizikális vizsgálat

- vérvétel
- csontvelő-biopsia
- liquor vizsgálata KIR-érintettség kizárására
- CT, MRI, PET/CT

Kezelés

Kezelésében elsődleges szerepe a kemoterápiának van (4-10). Ma az 5 éves tünetmentes túlélés 83% körüli az alacsony, 74% körüli a közepes és csupán 39% a nagy rizikócsoporthoz tartozó betegek esetében.

A folyamatos daganatmentesség elérésének/megtartásának akadálya a daganatsejtek központi idegrendszerben történő megjelenése. Emiatt a magas rizikócsoporthoz tartozó betegek esetében profilacticus teljes koponyabesugárzást kell alkalmazni az intrathecalisan adott kemoterápiát követően (3). A koponya-sugárkezelés során 3D alapú besugárzástervezést alkalmazunk, általában 2 opponáló fotonmező felhasználásával.

A dózis 24 Gy, napi 1,6 Gy frakció dózissal 3 hét alatt. A gyermekkorban adott sugárkezelés esetében, amennyiben lehetséges, minden rizikószerv dózisterhelését (szem, szemlencse, retina, látóidegek, chiasma, könnyimirigyek) igyekezünk minimalizálni. Az érintett területen csont is található, ennek dózisterhelését is minimalizálni kell (érintett csontterület növekedésben elmaradhat, deformitásokat okozhat).

A tumor sajnos nem ritkán recidivál. A recidiva localisatiojának megfelelően teljes craniospinalis axis besugárzás (KIR-érintettség esetén), mindkét here érintett, ovarium, vese, csont, bőr, thymus irradiatio javasolható. A központi idegrendszeri érintettség esetén 12-18 Gy, here esetében 24-30 Gy, a többi ritka localisatio esetében pedig 20-30 Gy a leadható összdózis 1,5-1,8 Gy frakció dózissal.

Palliatív irradiatiora ritkán kerül sor, de n. facialis érintettség esetén vagy gerincvelő-kompressziót okozó elváltozások esetében alkalmazható, amikor a céltér fogat jól definiálható.

AML jellemzői:

- ALL-nél rosszabb prognózis mind a remisszió, mind pedig a túlélés tekintetében (11,12)
- Idősebb gyermekkorban (9-10 év) (13,14)
- Extrém fehérvérsejt-emelkedés
- ALL magas malignitású eseteihez hasonló KIR-érintettség

Kezelési elveiben az ALL-el megegyező ellátást igényel sugárterápiás szempontból. Az összdózis szintén 24 Gy a profilacticus koponyabesugárzás esetében.

Koponya-sugárkezelés során kialakuló mellékhatások

A legtöbb betegnél a kemoterápia miatt alopecia jelentkezik. Az akut bőrreakciók enyhék az alkalmazott alacsony össz-, illetve frakció dózis miatt. A konkomitáns kemoterápiában részesülő

beteg esetében hányinger, fejfájás jelentkezhet. Sokan a kezelést követően hat héttel is aluszékonyságról, levertségről, anorexiáról, hányingerről számolnak be, mely speciális terápia nélkül is enyhül. Rendszeres vérképkontroll szükséges.

Lymphomák

A nyirokszövet felépítése és fejlődése

A két elsődleges (centrális) nyirokszerv a bursa equivalens csontvelő és a thymus. A B-sejtek, valamint a T-sejt prekursorok közvetlenül a csontvelőből fejlődnek ki, utóbbiak érése a thymusban fejeződik be.

A perifériás nyirokszervek közé tartoznak:

- nyirokcsomók
- lép
- nyálkahártyához asszociált (natív-Peyer placque, vagy antigénstimulusra szerzett) lymphaticus szövetek

A mucosa asszociált lymphaticus szövet (MALT) sejtjeinek érdekes tulajdonsága az ún. „homing” képességük. Keringésük során képesek visszatérni és megtapadni azon a helyen, ahol eredetileg fejlődtek.

A perifériás nyirokszövetből kiinduló lymphomák azon csoportját, mely a nyirokcsomókon kívüli nyirokszövetből indulnak ki, extranodalis lymphomának hívjuk. Ezen kívül léteznek ún. extralymphaticus lymphomák is, melyek az elsődleges és másodlagos nyirokszerveken kívüli szövetekből indulnak ki.

A lymphocyták fejlődésének antigénfüggetlen és antigénfüggő szakasza van. Az első szakaszban kialakuló betegség agresszív, míg a második szakasz sejtjeiből kialakuló betegség lefolyása indolens vagy agresszív is lehet (15,16).

A malignus lymphomák 15%-a Hodgkin-kór (HK) (17), túlnyomó többségük (85%) pedig non-Hodgkin-Lymphoma (NHL). Incidenciáját tekintve 2-3 megbetegedés/100000 lakos.

A betegség időbeli előfordulása bimodális képet mutat. A korai csúcs 20-30 év, a késői 65-70 éves kor közé esik. Enyhe férfi túlsúly figyelhető meg a nemek szerinti megoszlásban. Érdekes, hogy a betegség feltűnően magas számban fordul elő jó szociális körülmények között élő leányok körében is.

Etiológia

HK:

- Epstein-Barr vírus fertőzés (EBV) (a vírus genom kimutatható a Reed-Strenberg sejtek DNS-ében)
- korábban lezajlott mononucleosis (szintén EBV alapú betegség)

NHL:

- immunhiányos állapotok (congenitalis és szerzett formák egyaránt)
- autoimmun folyamatok
- ritkábban oka lehet Helicobacter pylori, Borrelia Burgdorferi, EBV, HTLV-1, Herpes vírus fertőzések
- incidenciáját növelik a növényvédő szerek, festékek (hajfesték), ionizáló sugárzás, antikonvulzív szerek, kemoterápiás szerek is

TNM

A klasszikus TNM-rendszer a lymphomák esetében nem alkalmazható, hiszen nem a solid tumorok közé tartoznak, inkább rendszerbetegségek. Itt a stádiumbesorolás adhat pontos képet a betegség kiterjedéséről, aszerint, hogy egyetlen nyirokcsomó-régió érintett (I. stádium), vagy több régió beteg, de a rekesz azonos oldalán (II. stádium). A betegség megjelenhet a rekesz mindkét oldalán (III. stádium), de olykor egy vagy több extralymphaticus szerv is érintetté válhat (IV. stádium). Ezen kívül a prognosztikai tényezőkhöz hozzátartozik, hogy a stádiumok mellett indexekkel jelöljük az általános tünetek meglétét, a nagy tumormasszát (ún. bulky tumor), lépérintettséget, az érintett régiók számát (12.1. ábra) (18,19).

Prognosztika

- aktivitásra utaló tünetek
- életkor (<40év<)
- szövettan
- nem
- általános állapot
- kísérő betegségek

- I. egy nyirokcsomó-régió vagy egy szerv
 - II. két vagy több nyics. régió a rekesz azonos oldalán
 - III. rekesz mindkét oldalán
 - IV. extralymphaticus szervek diffúz érintettsége + nyirokcsomó beszűrtsége
 - A. nincs általános tünet
 - B. van általános tünet
 10. 5 cm< (NHL: 7cm<) bulky tumor, kiszélesedett mediastinum
 - A. primer vagy secunder extralymph. szerv érintettség
 - S. lép
- index szám: érintett régiók száma

12.1. ábra: Lymphomák stádiumának Ann Arbor-i beosztása

Általános jellemzők*Hodgkin-kór*

- jól gyógyítható daganatok körébe tartozik
- adekvát terápia mellett a daganatspecifikus túlélés 75-80%
- szerencsés, hogy a betegséget jellemző relapsus, ismételt daganat megjelenés a daganat-ellenes terápiais lehetőségek váltogatásával visszaszorítható (kemoterápia, sugárkezelés, őssejtátültetés)
- a túlélés a relapsusokkal egyre csökken

Non-Hodgkin-lymphoma

- incidenciája 5-6 szorosa a HK-ének, 10-15/100000 lakos
- átlagéletkor 50 év
- férfi:nő arány 2:1
- 45%-os mortalitás

A betegség terjedése

A lymphomák terjedhetnek lymphogen, haematogen és néhány esetben egyéb speciális módon (pl. liquorral) is. Amennyiben a lymphogen terjedési utat vizsgáljuk, úgy annak alapja a fejlődéstanilag szerveződött szervi elhelyezkedés. Furcsának tűnhet, hogy a betegség időnként ugrálva, egy-egy nyirokrégiót kihagyva terjed, de ennek oka az egyedfejlődés folyamatában rejlik. Annak ellenére, hogy az agyban nem található lymphaticus szövet, primeren ott is előfordul lymphoma.

HK:

- 80%-ban nyaki, supraclavicularis régióból indul ki
- retrográd nyirokterjedés is előfordul
- lehetséges ugrás (pl. mediastinum kimarad)
- nyak jobb oldaláról a mediastinumon keresztül terjed a hasba, míg bal oldalon közvetlen összeköttetés miatt kimaradhat a mediastinum
- a test longitudinális tengelye mentén terjed alapvetően és ritkán meggy periféria felé

NHL:

- nyirokterjedés lehet perifériás is
- MALT sejtek - homeing: gyomor lymphoma a Waldeyer-gyűrűben jelenik meg

Patológia

Diagnosticus értékű a Reed-Sternberg sejtek jelenléte. Ezek B-sejt eredetűek, több variánsuk is létezik (Hodgkin sejtek). Magjuk multilobulált. Pathologiai beosztásukat a teljesség igénye nélkül (csak a fontosabbak említésével) az alábbiakban ismertetjük:

HK:

- nodularis lymphocytá predománs HK
- klasszikus HK
 - Nodularsclerosis
 - Kevert cellularitású
 - Lymphocytadepléciós
 - Lymphocytá gazdag

NHL:

- precursor B- és T-sejtes
- érett B sejtes
- bizonytalan malignitási potenciálú B-sejtes
- érett T- és NK sejtes daganatok
- bizonytalan eredetű daganatok

Diagnosztika

Mindkét típus esetében megállapítható, hogy a staging és a követés tekintetében is kiváló módszer a PET/CT, mely segítségével az egész testről kapunk információt, megállapítható a betegség pontos kiterjedése szemben a kizárólag egy-egy régiót leképező konvencionális képalkotással. Ezen kívül természetesen használható a CT, MRI az adott régió(k) megjelenítésére. Ritkán, de használatos még a lymphographia és a lymphoscintigraphia is (20,21).

Kezelés

A lymphomák ellátásában a diagnózist biztosító excisional biopsián kívül csekély szerep jut a sebésznek. Igen ritkán, egyedi elbírálás alapján sor kerülhet a terápia rezisztens, kompressziós tüneteket okozó mediastinalis residuum sebészi eltávolítására. Indikált lehet splenectomia, here-, gyomor- és bélymphomák esetében pedig resectio.

HK. A kezelés szinte minden esetben kuratív célú. Korai HK-ban kombinált modalitású kezelés alkalmazandó kemo-radioterápia formájában (22-32). Ilyenkor mindig a kemoterápiát adjuk először, hogy az irradiálható térfogat a lehető legkisebb legyen. A prognosztika alapján differenciált kezelés szükséges. A terápiais választ rendszeresen követni kell (2 ciklusonként). A kezelést a kívánt regresszió mértékének elérését követően 1-2 ciklusig még folytatni kell. Általában kemoterápiás kombinációk alkalmazandók több szer egyidejű beadásával (ABVD, COPP, COPP/ABV-hibrid, BEA-COPP).

A kezelést mind foton végezhetjük.

A kemoterápiával kombinált sugárkezelés dózisa:

- Non-bulky tumor esetén (St. I-II) 20 Gy (amennyiben ABVD kemoterápiát kapott), 30 Gy (amennyiben Stanford V kemoterápiás sémával kezelik)

- Non-bulky tumor (St IB-IIB) és bulky és non-bulky (St III-IV) 30-36 Gy (amennyiben BEA-COPP séma szerinti kemoterápiát kap)
- Bulky tumor esetén (minden stádiumban) 30-36 Gy (amennyiben ABVD kemoterápiában részesült), 36 Gy (amennyiben Stanford V. kezelésben részesült)

Egyedüli sugárkezelés (nem általános, elsősorban Lymphocytá Predominans Hodgkin Lymphomában LPHL)

- Érintett nyirokrégiók irradiációja 30-36 Gy (LPHL-ben 30 Gy)
- A nem érintett nyirokrégiók 25-30 Gy dózisu kezelése

A céltér fogat kijelölésekor amennyiben lehetséges ügyeljünk arra, hogy a magas nyaki és nők esetében az axillaris nyirokrégiók ne essenek a mezőbe. Természetesen ez csak akkor érvényesülhet, ha a betegség az említett régiókat nem érinti. Premenopausában lévő nők esetében a petefészkek translocatioja a fertilitás megőrzése érdekében szóba jön.

- occult betegség esetén inkább kemoterápia
- kizárólagos RT csak kezdeti stádiumban és alacsony grade esetén
- néhány cm-es tumorra akár 40 Gy is leadható, mellyel 95%-nál magasabb tumor kontroll is elérhető (megelőző kemoterápiával a sugárkezelés dózisa csökkenthető)
- effektív kemoterápiát követő „konszolidáló” sugárdózis: 20-30 Gy
- nagymezős besugárzás helyett érintett mezős kezelés
- inkább a kemoterápia végén kell kezelni (összejuttatás esélyét növelni)

NHL. Alapelvként fogadható el, hogy a kezdeti stádiumú (I-II.), tehát localisált NHL esetében a kezelés kuratív, minden egyéb esetben a daganatküülulás megakadályozása és a daganatmentesség minél hosszabb ideig történő elérése a cél. Kemoterápia elsődlegesen alkalmazandó (33), de a sugárkezelés (34,35,36) és a csontvelőtranszplantáció is szóba jön. A kemoterápiás protokollok közül az alábbiak használatosak:

- indolens: CVP, CHOP, CHOP-Bleo CNOP, Leukerán, Prednisolon stb.
- agresszív: CHOP, CHOP-Bleo, CNOP, CHVmP-VB, COPBLAM-1 stb.

Sugárkezelés

Céltér fogat: érintett vagy redukált érintett mezős besugárzást alkalmazunk.

Extranodális esetben:

- Szervérintettség esetén a mező az érintett szerv egészét foglalja magában (pl. Gyomor MALT Lymphoma – teljes gyomor, parotis lymphoma – az érintett parotis lebeny egésze)
- Csont/gerincérintettség esetén a besugárzási mező az érintett csont tumoros részének biztonsági zónával kiegészített (1-2 cm) térfogatát jelenti. Nem szükséges az egészséges környező nyirokcsomók irradiációja.

Nodális esetben: az esetek többségében az érintett mezős besugárzás elegendő. Regionális vagy kiterjesztett mezős besugárzást csak abban az esetben alkalmazunk, ha bizonyíték van a környező nyirokcsomók érintettségével kapcsolatban.

- Diffúz Nagy B-sejtes Lymphomában (DLBCL) kemoterápiát követő konszolidáló sugárkezelés a kezdeti nyirokcsomók irradiációjában merül ki. A mediastinumban, hasban, medencében csak a kemoterápiát követő tumorra adjuk a kezelést.
- Amennyiben a sugárkezelést alkalmazzuk primeren, úgy érintett mezős, vagy redukált érintett mezős besugárzást alkalmazunk.
- A biztonsági zóna mértéke függ a képalkotás minőségétől és a klinikai információktól.

Dózisok:

1. Follicularis lymphoma 24-30 Gy (bulky tumor esetén 36 Gy)
 2. MALT lymphomában gyomor esetén 30 Gy, más szerv esetén 24-30 Gy.
 3. Korai stádiumú köpeny sejt lymphoma esetén 30-36 Gy
 4. Kemoterápiát követő complet remissio (CR) esetén adott konszolidáló sugárkezelés DLBCL-ben 30-36 Gy (partialis remissio (PR) esetében kemoterápiát követően 40-50 Gy).
 5. Előrehaladott low grade lymphomák esetén palliáció céljából mini-sugárkezelés 2x 2Gy.
- RT-s trendek kevésbé markánsak
 - csak kiegészítő szerepe van, mivel a betegség jellegzetessége a korai disseminatio
 - ritka a besugárzási mezőn belüli relapsus
 - az érintett egész nyirokrégiót kezelni kell, feltételezve, hogy a régióban microscopicus érintettség is van (involved field)
 - lokalizált formájú NHL-ben (I-II. Stadium) alkalmazandó 1,8-2 Gy/frakciódózis
 - relapsus esetén kemoterápia adandó

A NHL csoportba tartozó speciális megfontolást igénylő indolens NHL csoportba a myeloma multiplex és a CLL tartozik. Az igen bonyolult rendszerezés miatt csak a főbb irányvonalakat érinti ez a jegyzet. Azok közül is azokat, amelyeknek van sugárterápiás érintettségük a gyógyítás területén.

Sugárkezelés technikája, energia

Mindkét entitásra jellemző:

- 6 MV foton energia alkalmazandó (a felszín közeli nyirokcsomók miatt nem kell nagyobb energia, csak ha a beteg testátmérője nagyobb, esetleg 9MV), az alacsonyabb csontvelő-terhelés miatt

Primer központi idegrendszeri lymphoma sugárkezelése

Indikáció. Az intracranialis lymphomák 90%-a DLBCL típusú. Ezek immunosuppresszív állapothoz, vagy korábban bekövetkezett Epstein-Barr vírus infekcióhoz köthetők. Beterjedhetnek a

perivascularis térbe és az esetek 30%-ában a liquorba, az agyhártyákon is megtalálhatóak. Nagy dózisu methotrexát – mely átjut a vér-agy gáton – valamint párhuzamosan adott kemoterápia a leghatékonyabb kezelés. A sugárkezelés szerepe tisztázatlan, habár szintén hatékony kezelési módszer. A javasolt terápia a kemoterápia, a relapsusig halasztott sugárkezeléssel, kivétel akkor, amikor a kemoterápiát követően residuales tumor látszik. Ilyen esetekben a kezelést mihamarabb sugárkezeléssel folytatjuk.

Képzakotó vizsgálatokkal kimutatható, hogy a betegség nagymértékben infiltrálja az agyszövetet és kontrasztanyag-halmozást mutat.

Dózis

- Teljes agy besugárzás (Whole Brain Radiotherapy WBRT)
 - 40 Gy (2 Gy/frakció) 4 hét alatt
- vagy
- 45 Gy (1.8 Gy/frakció) 5 hét alatt.

Primer here lymphoma

Az orchydectomia nemcsak szövettani eredményt ad, hanem csökkenti a tumormasszát a here-lymphomában, ami hasznos, mert a vér-here gát megakadályozza a kemoterápiás szerek bejutását a szervbe.

A betegségben ajánlott a profilaktikus agyi besugárzás elvégzése a magas recidiva arány miatt. IE stádiumú betegségben a profilaktikus sugárkezelés a regionális nyirokcsomók, vagy az ellenoldali here relapsusának megelőzése érdekében javasolt, valamint a IIE stádiumban a többnyire retroperitonealisan elhelyezkedő lymphadenomegália kezelésekor jön szóba. A kezelést 6 MV foton energiával, lineáris gyorsítóval végezzük opponáló (AP-PA) mezőkből.

II. stádiumú betegségnél érintett mezős besugárzást alkalmazunk, mely magában foglalja az érintett regionális nyirokcsomókat, esetleg a szomszédos régiókat is. A minimum érintett mezőbe tartozik a paraaorticus nyirokcsomó régió (PAO) abban az esetben, ha a betegség a PAO régióban detektálható. A maximum érintett mezős besugárzás a PAO, a parailiacalis (PIL) nyirokrégiók kezelését jelenti. Inguinális érintettség esetén a mező alsó határa a foramen obturatoria felső széle, vagy 5 cm-rel az érintett nyirokrégió alatt helyezkedik el. Bal oldali hereérintettség esetén a bal vesehilus nyirokcsomóit is kezelünk kell. A sugárkezelés alatt a veséket védenünk kell a sugárzástól. A veseparenchyma legfeljebb 25%-a eshet a PAO mezőbe.

Az érintett mezős besugárzás dózisa II. stádiumban függ a megelőző kemoterápiára adott választól. Reszponderek esetében 30-35 Gy, konvencionális (1,8-2 Gy/frakció) frakcionálással, non-reszponderek esetén 35-45 Gy az összdózis.

Kizárólagos sugárkezelésben azokat a betegeket részesítjük, akik orchydectomiát követően társbetegségek miatt nem kaphatnak kemoterápiát. Standard frakciódózisú 25-30 Gy összdózisú sugárkezeléssel a relapsus megelőzhető az ellenoldali herében. A kezeléseket 9-12 MeV elektron,

vagy 6 MV foton energiával végezzük. A sugárterápiás kezelések III-IV stádiumban megegyeznek a fent taglaltakkal (37-39).

Teljestest-besugárzás (TTB)

Indikáció. Allogén csonvelő- vagy őssejt-transzplantáció előtt alkalmazzák kondicionáló kezelésként nagy dózisu kemoterápia után a tumormassza csökkentése céljából. Ilyen esetekben a sugárkezelés késői mellékhatásai kifejezettek, főleg gyermekekben.

Ezen túlmenően az alábbi indikációk ismeretesek fiatal felnőttek (40-45 év) kondicionáló kezelésében:

- Nagy kockázatú AML első remisszióban
- Normál rizikócsoportú AML második remisszióban
- ALL-ben második remisszió alkalmával, amennyiben van Humán Leukocyta Antigen (ALL) kompatibilis rokon donor
- Filadelfia kromoszóma pozitív, vagy központi idegrendszeret érintő ALL első remissziója esetén
- Kemoterápiás sikertelenség esetén low grade lymphomában
- Gyermekkori AML/ALL második vagy subsequens remissziókor.

A kezelés célja a malignus sejtek számának csökkentése a sikeres transplantatio érdekében. A tumorkontroll érdekében a sugárkezelés dózisa olyan magas legyen, amit még az egészséges sejtek tolerancia dózisa megenged. Abban az esetben, ha a beteg saját, tisztított sejtjeit kapja vissza, akkor elegendő kisebb mértékű immunosuppressio alkalmazása is.

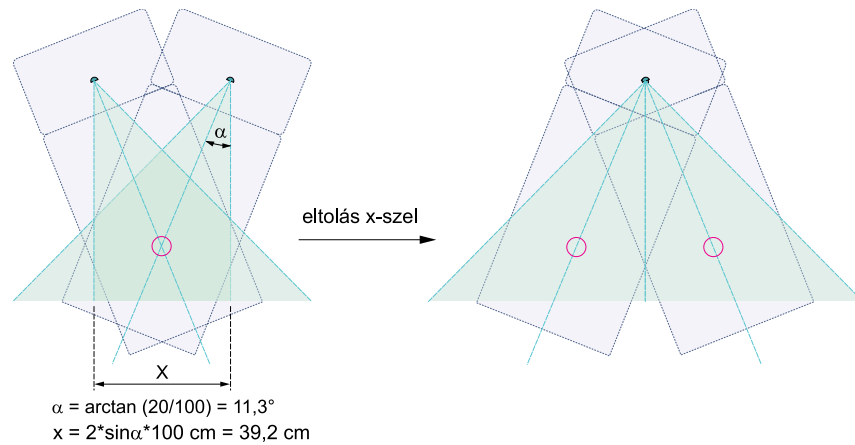
Alkalmazható besugárzási technikák TBI esetén

Az adott körülmények között két alapvető technika terjedt el.

Egyik esetében a beteg egy speciális szobában helyezkedik el, melynek belmagassága 4 m. A szoba plafonján elhelyezett sugárvédelemmel ellátott trezorban cobalt forrás található. A beteg referenciapontjainak szintjében mért testvastagságától függően a besugárzástervezési rendszer határozza meg a kezelési időt. A kezeléseket CT-alapú besugárzás tervezés útján történnek. Az összdózis 12 Gy, napi 2x1 Gy frakció dózisban (hasonfekvő és hátonfekvő helyzet), 12 óra különbséggel. A tüdők takarását individuális, Wood fémből készült blokkokkal végezzük 6Gy-ig antero-posterior és postero-anterior irányokból. A technika elterjedésének a speciális helyiség és a cobalt forrás alkalmazásával járó nehézségek szabtak határt.

Az alábbiakban ismertetett technika a lineáris gyorsítóra adoptált egyik technikát mutatja be: (12.2. ábra)

- a beteg a gantry alatt alacsonyan fekszik egy gurítható ágyon
- 50 MU/MIN dózisteljesítményt használtunk, ami körülbelül 10 cGy/min dózisteljesítményt eredményez a dózis referencia pontban



12.2. ábra: Teljestest-sugárkezelés (TBI) lineáris gyorsítóban. A gantry és a kezelési asztal pozíciói

- a 6 MV fotonenergia miatt 1 cm plexit „beam spoiler” alkalmaztunk a felszíni dózis növelése céljából (erre a plexitre helyezük fel a tüdők takarásához használt individuális blokkokat)
- mivel egy mezőbe nem fér bele a beteg, így illeszteni kell a mezőket

A módszer előnyei:

- az illesztés okozta túl-, illetve aludozírozás minimalizálható
- a pontos illesztés technikailag megoldható
- az illesztés verifikálható

Hátrányai:

- az eltolást igen pontosan kell végrehajtani
- a besugárzott terület nem növelhető tovább

A teljestest-irradiáció dóziselőírásai tekintetében nincs kiforrott nemzetközi ajánlás

- általában: 8-15 Gy a testközépre a köldök síkjában
- 10% dózis homogenitás kívánatos a test középvonalán
- a tüdő ne kapjon többet 8 Gy-nél

Post-transplantációs salvage kezelés

A kezelést kizárólag pozitron emissziós tomográfiát (PET) követően tervezzük. Olyan esetekben, amikor az alkalmazott kemoterápiás szerek hatástalannak bizonyulnak, salvage sugárkezelést alkalmazunk. Ennek dózisa 20-30 Gy. (40,41)

Myeloma multiplex (plasmocytoma)

Ebben a betegségben kóros monoklonális plasmasejtklón daganatos burjánzása látható (42). Nagy mennyiségben termelődnek monoklonális paraproteinek (43), illetve csont, vese és vérképzőrendszeri eltérések jellemzik (incidenciája 4/100000). A daganatos haematologiai megbetegedések 20%-a myeloma. Az időskor betegsége, átlagosan 65 éves korban jelentkezik. Az indolens lymphomák csoportjába tartozik (44).

Tünetei:

- csontfájdalom, esetleg pathologias fractura
- hypercalcaemia
- visszatérő fertőzések az immundeficiencia miatt
- cytopeniák, leggyakrabban anaemia
- vesefunkció romlása

Kivizsgálás:

- paraproteinek vizsgálata
- serum calcium és alkalikus phosphatase
- C-reaktív protein meghatározás
- béta-2 microglobulin szint meghatározás
- csont rtg. vizsgálat
- csigolyaérintettség esetén MRI (45)
- PET/CT (46)

Kezelés

Egyszerű kemoterápia alkalmazandó az idős, illetve a nagy dózisu kemoterápiára nem alkalmas fiatal betegek esetében, melyet kizárólag szteroiddal és fájdalomcsillapítóval kombinálunk (47). Olyan esetekben, ahol nagy dózisu kemoterápia és autológ őssejttransplantatio szóba jön, vagy a beteg 65 év alatti, kombinált kemoterápia alkalmazandó. Supportiv/palliatív kezelésként 30-40 Gy összdózisú irradiatio az érintett csontokra leadható konvencionális frakcionálással. Fájdalom esetén a napi frakció 3 Gy/frakcióig emelhető (48,49-51).

Bőrlymphoma

Leggyakrabban MF (mycosis fungoides/Sézary sy.) képében jelentkezik. Korai esetekben localis kemoterápiás PUVA kezelést alkalmazhatunk. Előrehaladott esetekben legfontosabb terápiás lépés a **teljes testfelszín elektronbesugárzás** + extra foto-kemoterápia, interferon, kombinált cytostaticumok.

Az ilyen speciális besugárzások alkalmával a fókuszbőr távolság (FSD) 4-5 méter, a beteg a kezelés alkalmával 6 jellemző testhelyzetet vesz fel a hét 4 napján. A kezelés 4-9 MeV energiával történik. A dózist az egyik testfél közepére eső fősugár irányában kell megadni, védeni kell a corneát, lencsét, kézujjakat. Ki kell egészíteni a talp, gát, emlő alatti redő, koponyatető, hónalj, fülkagyló mögötti területek irradiációjával. Az összdózis 32-40Gy (2 Gy/nap !!! a frakciódózis a 6 testhelyzet összességére vonatkozik).

Mellékhatások

A megjelenés ideje és a reagáló, céltérfogatban lévő szervek szerint:

Korai:

- bőr
- nyálkahártya
- nyálmirigyek (az első kezelés után már duzzanat, ductus duzzanata miatt elzáródás, fájdalom)
- csontvelő (FVS, TCT)
- szív

Késői:

gerincvelő:

- oligodendroglia- és endothel-sejtek károsodása
- fehérállomány-sérülés
- szürkeállomány-károsodás
- spasticus bénulás pyramistünetekkel
- Lhermitte-sy.

agy:

- korábbi 45-60 Gy besugárzási dózist követően (6 hó–2 év latencia) jelentkezik
- a tumor a recidívától csak PET-vizsgálattal különíthető el

hypophysis-hypothalamus:

- többnyire az elülső lebeny hormontermelése változik

szem:

- 40 Gy-nél nagyobb dózis esetén „száraz szem sy.
- cataracta
- keratitis
- glaucoma

nyálkahártya:

- atrophia, ulcus, fibrosis, necrosis

bőr:

- atrophia, teleangiectasia, fibrosis, necrosis, ulcus
- csökkent mirigyműködés

here: 2 Gy < irreversibilis sterilitás

petefészkek: 5-6 Gy < irreversibilis sterilitás

Második tumor: 10 év után leggyakrabban Diffúz Nagy B-sejtes Lymphoma (DLBCL), sarcoma, bőrön laphám carcinoma

Irodalom

Kásler M. *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei* Springer

Lapis K. *Pathologia* Medicina Könyvkiadó Zrt.

Szollár L. *Kórélettan* Semmelweis

Németh Gy. *Sugárterápia* Medicina Könyvkiadó Zrt.

Barrett A., Dobbs J., Morris S., Roques T., *Practical - Radiotherapy Planning 4th edition*

Leukemiák

1. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th)*. Lyon: IARC; 2008:168-170.
2. Gokbuget N, Hoelzer D. *Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:133-141;
3. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-472.
4. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:460-466.
5. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109:3676-3678.
6. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20:2464-2471.

7. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.
8. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B- lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:3880-3889.
9. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:54-59.
10. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
11. Smith M, Barnett M, Bassan R, et al. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:197-222.
12. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001;112:109-117.
13. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-1348.
14. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-3485.

Lymphomák

15. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds (ed 4). Lyon, France: IARC; 2008.
16. Caraway NP. Strategies to diagnose lymphoproliferative disorders by fine-needle aspiration by using ancillary studies. *Cancer* 2005;105:432-442.
17. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
18. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. *Cancer* 1985;55:91-95.
19. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
20. Advani R, Maeda L, Lavori P, et al. Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:3902-3907.
21. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844-1854.
22. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-4642.

23. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.
24. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835-2841.
25. Connors JM. State-of-the-Art Therapeutics: Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6400-6408.
26. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-3608.
27. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:27-37.
28. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-637.
29. Abuzetun JY, Loberiza F, Vose J, et al. The Stanford V regimen is effective in patients with good risk Hodgkin lymphoma but radiotherapy is a necessary component. *Br J Haematol* 2009;144:531-537.
30. Aversa SM, Salvagno L, Soraru M, et al. Stanford V regimen plus consolidative radiotherapy is an effective therapeutic program for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2004;112:141-147.
31. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104:3483-3489.
32. Johnson PWM, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's Lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2010;3352-3359.
33. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
34. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219-1227.
35. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-1205.
36. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014.
37. Duncan PR, Checa F, Gowing NF, McElwain TJ, Peckham MJ. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical and pathologic study of 24 cases. *Cancer* 1980; 45: 1578-1584 .
38. Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, Harland S, Hudson GV. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *Radiation Oncol* 1993; 27: 99-106.
39. Fickers MM, Koudstaal J, van de Weijer FP, Verschueren TA. Malignant lymphoma of the testis. *Neth J Med* 1991; 39: 92-100.
40. C Bredeson, G Perry, C Martens, S McDiarmid, Bence-Bruckler, H Atkins, D Serna, H Hopkins, J Mikhael, P Genest and L Huebsch; 2002; Conditioning regimens, Outpatient total body irradiation as a component of a comprehensive outpatient transplant program; *Bone Marrow Transplantation* (2002) 29, 667-671.

41. R Corvo, T Lamparelli, B Bruno, S Barra, MT Van Lint, V Vitale and A Bacigalupo; 2002; Unrelated donors,- Low-dose fractionated total body irradiation (TBI) adversely affects prognosis of patients with leukemia receiving an HLA-matched allogeneic bone marrow transplant from an unrelated donor (UDBMT); *Bone Marrow Transplantation* (2002) 30, 717–723.

Myeloma multiplex (Plasmocytoma)

42. Palumbo A and Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.
43. Dewald G, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005;106:3553-3558.
44. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-2221.
45. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11:1311-1315.
46. Schirmermeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:361-366.
47. Child J, Morgan G, Davies F, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883.
48. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk- stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:57-65.
49. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol* 1992;10:587-590.
50. Hu K and Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology* (Williston Park) 2000;14:101-108.
51. Roussel M, Facon T, Moreau P, et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:189-206.

13. A TÁMASZTÓRENDSZERI DAGANATOK VIZSGÁLATA ÉS KEZELÉSE (CSONT- ÉS LÁGYRÉSztUMOROK)

Bevezetés

Szövetek

A hasonló formájú, azonos feladatú sejtek összessége, melyek általában ugyanazon csíralamezből származnak.

Fajtái

- Hámszövet:** feladata a külső és belső felszínének beborítása. Pl: bőr, nyálkahártya. Elsődleges funkciója a védelem. Felosztása: fedőhám, mirigyhám, érzékhám, pigmenthám, felszívóhám
- Kötő- és támasztószövet:** kisebb részt sejtekből, nagyobb részt sejtközötti állományból áll. Kötőszövet pl. a zsírszövet, vér, nyirokszövet, retikularis kötőszövet stb. Támasztószövet a porc- és a csontszövet. A középső csíralamezből (mesenchyma) fejlődnek ki.
- Izomszövet:** alapvető vonása a sejtek összehúzódnak képessége.
 - Simaizom (zsigerekben): nem akaratlagos mozgásokért felelős.
 - Harántcsíkolt izom: testmozgás, akaratlagos mozgásokért felelős.
 - Szívizom
- Idegyszövet:** legfontosabb tulajdonsága az ingerlékenység és az ingerületvezető képesség. A külső csíralamezből (ectoderma) fejlődik ki (1).

A csontváz

A vázrendszer legjellemzőbb szövete a csontszövet. A csontok, illetve a csontszövet 40%-a víz, a száraz anyagban szervetlen (*anorganikus*) és a szerves (*organikus*) alkotórészek egyaránt szerepelnek. A csont sejtjes alkotó részei:

- a csontképzősejtek (osteoblastok), melyek a csont növekedésének és átépülésének a helyén fordulnak elő
- csontsejtek (osteocyták)
- csontfalósejtek (osteoclastok) a csontfelszívódás helyén fordulnak elő. (2)

A csontok együttesen csontvázat alkotnak, mely az ízületekkel együtt a mozgás passzív szervrendszerét képezi, és az izomzat segítségével mozogni is képes. Felnőtt ember csontváza 206 csontból áll, ehhez csatlakozik még – egyénenként változó számban – több úgynevezett já-

mulékos csont is. Gyermekkorban a csontok száma nagyobb, mert több csont különálló elemek összeforradásából keletkezik, mely folyamat általában a 18. életévig még nem fejeződik be. A csontváz súlya felnőtt férfinnél kb. 12 kg, nőknél kb. 10 kg.

A **támasztórendszer daganatai** alatt jelenleg a csont- és a vázrendszerhez szorosan kapcsolódó lágyrészek (simaizom, harántcsíkolt izom, kötőszövet, zsírszövet, porciszövet, bizonyos idegszövet) elváltozásait tárgyaljuk.

Jóindulatú csontdaganatok

A csontok alapelváltozásai:

- osteoporosis: a csont mésztartalmának csökkenése a szerves állomány egyidejű megfigyatozásával.
- osteomalacia: a csont szerves állományának változatlansága mellett a mésztartalom csökken, a csont meglágyul.
- osteosclerosis: a csont mésztartalma körülírtan felszaporodik.
- osteolysis: fokozott osteoclast tevékenység következtében a csontállomány felszívódik.
- osteonecrosis: táplálási zavar következtében a csontszövet elhal és a szervetlen állományt a makrofágok eltakarítják, vagy a mész szerkezet nélkül rögökben lerakódik.
- osteodysplasia: az eredeti lamelláris csontszerkezet átépül és helyét fonatos-cystás szerkezet foglalja el (3).

Az **osteochondroma** (csontszövettel vegyes porcdaganat) a jóindulatú csontdaganatok leggyakoribb típusa, általában 10 és 20 év között fordul elő. A daganat a csont felszínén keletkezik, és kemény dudorként tapintható. Néha csak egy daganat képződik, más betegekben több is. A hajlam, hogy több tumor jelenjen meg, családi előfordulást mutat. Azokban a betegekben, akikben több daganat is képződik, az esetek mintegy 10%-ában kondroszarkómának (porcos elemeket tartalmazó daganat) nevezett rosszindulatú daganat fejlődik ki; azokban viszont, akikben csak egy dudor észlelhető, nem valószínű a rosszindulatú kondroszarkóma kialakulása. Az egyedül jelentkező oszteokondrómát általában nem kell eltávolítani, hacsak nem okoz panaszokat, például fokozódó duzzadást (15).

A **chondroma** (jóindulatú porcdaganat) a csont belsejében alakul ki, általában 10–30 éves korban. A daganatokat gyakran akkor veszik észre, amikor más okokból röntgenfelvételt készítenek, és képük alapján felismerhetők a röntgenfelvételen. A kondrómák egy része fájdalmas; ha azonban nem okoznak panaszt, akkor nem kell eltávolítani vagy kezelni őket. Később azonban célszerű röntgennel figyelni a méretét. Ha nem lehet megbízhatóan diagnosztizálni a röntgenfelvételen

alapján, vagy ha fájdalmat okoz, akkor biopszia válhat szükségessé annak eldöntésére, hogy a daganat jó- vagy rosszindulatú (15).

A **chondroblastoma** a csontok végén keletkező ritka daganat. Leggyakrabban 10 és 20 év között fordul elő. Okozhat fájdalmat, és gyakran ez vezet felfedezéséhez. A gyógykezelés műtéti eltávolításból áll; néha az ilyen típusú daganatok visszatérnek (15).

A **chondromixofibroma** rendkívül ritka, általában 30 éves kor alatt előforduló tumorfajta rendszerint a hosszú csontok végein jelentkezik. Szokásos tünete a fájdalom. Ennek a daganattípusnak jellemző képe van a röntgenfelvételen. A kezelés műtéti eltávolításból áll (15).

Az **osteoid osteomák** a csontszövetből kiinduló csontdaganatok, igen apró daganatok. Leginkább a kar és a láb csontjaiban keletkeznek, de máshol is előfordulnak. A betegséggel járó fájdalom éjszaka súlyosbodhat. Kis adag non steroid gyulladásgátlóval enyhíthető. Néha a daganatot körülvevő izmok elsorvadnak (atrófia); ezen a tumor eltávolításával lehet javítani. Csontszcintigráfiával (radioaktív izotóppal végzik) meghatározható a daganat pontos helye. Néha ehhez további vizsgálatok is szükségesek, például CT-felvételek vagy speciális röntgeneljárások. A fájdalmat véglegesen csak úgy lehet megszüntetni, ha a daganatot műtéti úton eltávolítják (15).

Az **óriássejtes daganat (osteoclastoma)** általában 20-as, 30-as éveiben járó emberek betegsége. Leggyakrabban a csontok végén keletkezik, és onnan terjed a szomszédos szövetekre. Legtöbbször fájdalommal jár. A kezelés a daganat méretétől függ: a kisebb elváltozást műtéttel eltávolítják, és az üreget csontbeültetéssel vagy szintetikus csontcementtel töltik ki, hogy megőrizze a csont szerkezetét. Néha, nagyon nagy kiterjedésű daganatoknál szükséges a csont érintett részének eltávolítása is. A műtéttel gyógyított tumorok körülbelül 10%-a újul ki. A daganat ritkán rosszindulatú betegséggé alakul át (15).

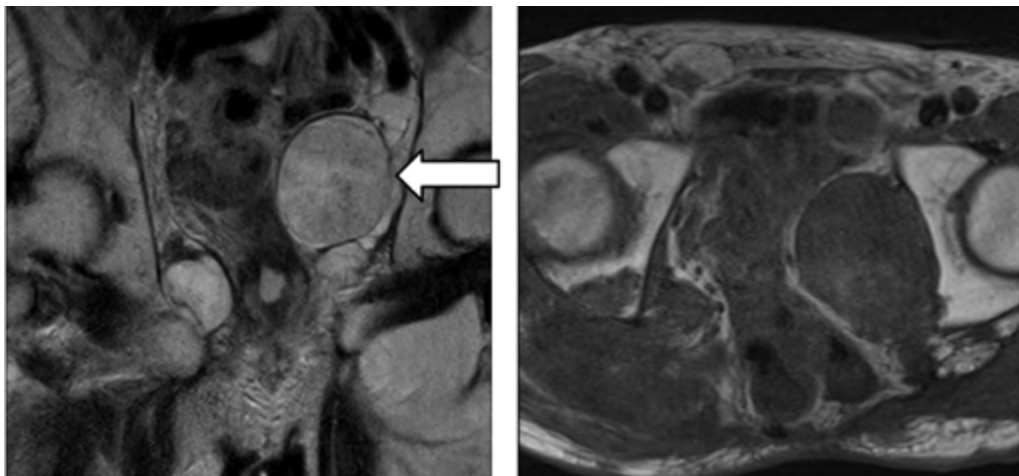
Chordoma. Általában felnőttkorban jelentkező ritka daganat, amely a gerinchúr (chorda) maradványából fejlődik ki, kizárólagosan a gerincoszlop tengelyében jelentkezik. A chordomák leggyakoribb tünetei a fájdalom és számos olyan idegrendszeri eredetű probléma, amelyet a daganat térfoglalása okoz. A daganat prognózisát a primer laesio teljes eltávolíthatósága szabja meg. A variánsok közül a szinte kizárólag a sphenoo-ccipitalis régióban kialakuló *chondroid chordoma* érdemel említést, amiben a porc irányú differenciáció dominál. A *dedifferenciált* formában második komponensként magas malignitású sarcoma jelenik meg. A chordomák elsődleges kezelése mindmáig a sebészi eltávolítás. A műtétet követő sugárterápia sok esetben javallott, mivel csökkentheti a daganat helyi kiújulásának valószínűségét, ezzel javítva a túlélés esélyeit. Mivel a chordoma lassan növekvő daganat, a tumorsejtek elpusztításához magas sugárdózisra van szükség (60-75 Gy). Ugyanakkor e daganatok gyakran létfontosságú és sugárérzékeny idegrendszeri

struktúrák közelében fejlődnek, ami korlátozza a biztonságosan alkalmazható sugárdózist. Irodalmi adatok szerint proton- és neutronbesugárzással érték el a legjobb választást. A chordomák rosszindulatú, potenciálisan az életet veszélyeztető daganatok **(8,9,18,19)**.

Dominálón **benignus** elváltozások még, úgy mint neurilemmoma, neurofibroma, parachordoma, soliter csontcysta, aneurysmalis csontcysta, nem ossificáló csontcysta, eosinophil granuloma, fibrosus dysplasia, myositis ossificans, „barna” tumor hyperparathyreoidismussal kapcsolatban és pigmentált villonodularis synovitis szerepelnek itt. Ezek eltávolítás után általában gyógyulnak **(9)**.

Diagnózis

A jóindulatú csontdaganatok jól megítélhetők egyszerű kétirányú röntgenfelvételen is, azonban bizonyos esetekben csontscintigráfia, valamint CT- és MRI-vizsgálatok elvégzése is szükséges lehet. A malignitás kizárása végett gyakran szövettani mintavételt is el kell végezni.



13.1. ábra: Kismedencében lokalizált chordoma MR-képe

Elsődleges rosszindulatú csontdaganatok

Az elsődlegesen a csontból kiinduló rosszindulatú daganatok nagyon ritkák, az összes rosszindulatú daganatnak mintegy 0,5-1%-át képezik csupán.

Magyarországon évente mintegy 15-20 új osteosarcoma, kb. 10-12 chondrosarcoma és 5-10 Ewing-sarcoma fordul elő. Éppen a ritka megbetegedési arány miatt a betegek ellátása minden országban központosított. Hazánkban az OOI-ben, a SE Ortopédiai Klinikáján, az Országos Gyógyintézeti Központban és a SE ÁOK II. Gyermeklinikáján (együttműködve az OORI-val), illetve a többi egyetemi centrumban történik a primer csonttumoros betegek komplex kezelése **(4)**.

Myeloma multiplex (plasmocytoma)

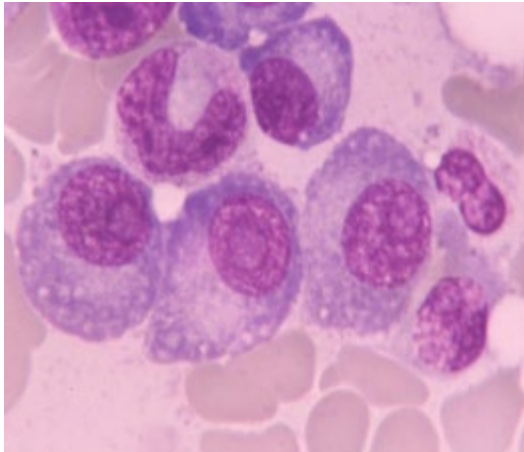
Az elsődleges rosszindulatú csontdaganatok leggyakoribb típusa. A csontvelő sejtjeiben keletkezik, neoplasztikus plazmasejtszaporulat. Leggyakrabban 50 és 80 éves kor között fordul elő. A csontelváltozással egyidőben a vérben nagy mennyiségű immunglobulin (paraprotein) jelenik meg. A normális vérképzést kizorító plazmasejt-szaporulat következtében csökken a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék száma. A csontszerkezet bomlása, átalakulása miatt a vérben nagyon megnő a kalcium-szint (hypercalcaemia). A vizeletben a Bence-Jones fehérje megszorodása látszik. Jellegzetes, hogy lyukasztószerű éles szélű lyticus elváltozások láthatók főleg a koponya, a bordák, csigolyák, a medence és a combcsont területén. Ritka esetekben a daganat a csontokon kívül is kialakulhat; például a tüdőben, a májban és a vesékben.

Myeloma multiplex gyanúja merülhet fel bizonyos tünetek megjelenésekor; például: hát- vagy egyéb csontfájdalom, fáradtság, láz és zibbadás. Az ekkor elvégzett laboratóriumi vizsgálatok igazolhatják, hogy az illető vérszegény, alacsony a fehérvérsejt- és a vérlemezkészáma, vagy esetleg veseelégtelenségben szenved. A diagnózis felállításához szinte mindig szükséges a csontvelő-biopszia **(4,7,15)**.

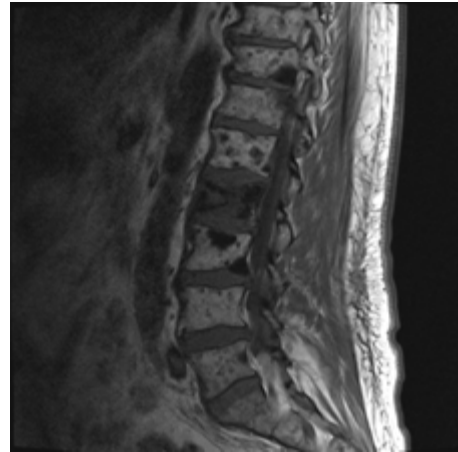
A kezelés összetett: gyógyszeres terápiából, sugárkezelésből és műtétből állhat, valamint őssejtbeültetésből. Az őssejt-átültetés hatásossága függ attól, hogy mennyire agresszív a betegség: a sikeres transzplantáció után átlagosan két évre tehető a panaszmentes időszak hossza, egyes betegek azonban akár 5 évig is panaszmentesen élhetnek. Az őssejt-transzplantációt általában második kezelési módozatként alkalmazzák: ma már a kemoterápia és a csontterősítő készítmények mellett a hagyományos kezelési út része **(7,14)**.

A szoliter plasmocytomák lehetőleg radikális sebészi reszekcióját követő sugárkezelés kuratív hatású lehet. A primer tumor területét a szokásos, frakcionált besugárzással, 40–60 Gy dózissal, 2–3 cm-es biztonsági zónával kezeljük. A csontok érintettsége esetén gondolnunk kell a csont körüli lágyrészek esetleges beszűrődésére. Lágyrészt infiltráló szoliter plasmocytoma esetében a besugárzandó terület magában foglalja a regionális nyirokcsomókat is **(20)**.

A multiplex formáknál még olyan kezelés nem ismert, melyet alkalmazva gyógyulás érhető el, de az előzőekben felsorolt eljárások segítségével az életminőség és az élethossz javítható. Az átlagos túlélés több mint 3 év a diagnózis felállításához képest.



13.2. ábra: Cytológiai kép plasmocytomában



13.3. ábra: Myeloma multiplexes beteg gerincmanifesztációja, saggittal MR-képe

Osteosarcoma

A leggyakoribb rosszindulatú csontdaganat, az osteosarcoma éves gyakorisága kb. 1,5/egymillió lakos. A férfi-nő arány 2:1. Bármely életkorban előfordulhatnak, de a 60%-uk az első két évtizedben keletkezik. Az előfordulás csúcsa a serdülőkorra esik, így a gyermekkori és fiatal felnőttkori összes daganatos megbetegedés 8%-át képezi. Azonban 50 év körül ismételt előfordulási kiugrás észlelhető, mely lényegesen alacsonyabb a serdülőkorinál. Az elsődleges, gyermekkori osteosarcoma okai ismeretlenek. A Paget-kór talaján az esetek mintegy 1%-ában alakul ki osteosarcoma (4,15).

Szöveti beosztás

Feltételezik, hogy az osteosarcoma olyan kötőszöveti (ún. mesenchymalis) őssejtből származik, amely kötőszövetté, porc- és csontszövetté képes átalakulni (differenciálódni), s ezeket a szöveteket az osteosarkomában – ha különböző mértékben is – gyakran meg lehet találni. A domináló szöveti komponens alapján osteoblastos, chondroblastos, malignus fibrosus histiocytomaszerű, óriássejtekben gazdag, ill. fibroblastos formák különíthetők el.

Az osteosarcoma a csontrendszeren, illetve adott csonton belül is jellegzetes helyeken alakulhat ki, elsősorban a környező szövetek felé terjed, az ízületi üreg mentén, valamint véráram útján adhat áttétet, leggyakrabban a tüdőbe. Egyéb rosszindulatú daganatokhoz képest a nyirokcsomókba ritkábban ad áttétet. A tumoros osteoid kimutatása az osteosarcoma diagnózis feltétele, ennek alapján különíthető el a csontban szintén előforduló, de ritkább egyéb daganatoktól. (4)

Alacsony malignitású csoport

- Jól differenciált medullaris (centralis) osteosarcoma
- Parostealis (juxtacorticalis) osteosarcoma. Fibrosus dysplasiától, illetve myositis ossificans-tól kell elkülöníteni.
- Periostealis osteosarcoma (8).

Magas malignitású csoport

- Konvencionális intramedullaris (centrális) osteosarcoma. A leggyakoribb rosszindulatú csontdaganat. Főleg hosszú csöves csontok metaphysisében, 90%-ban harmincéves kor alatt jelentkezik. Ritka variáns a *multifocalis osteosarcoma*, amelynek mind fiatalkori, mind felnőttkori formája igen rossz prognózisú.
- Teleangiectaticus osteosarcoma. Gyakran patológiás törésekkel jelentkezik.
- Kissejtes osteosarcoma
- Nagy malignitású csontfelszíni osteosarcoma
- Dedifferenciált osteosarcoma (8)

Klinikai tünetek

A csontsarcomák tünetei nem jellegzetesek (nem specifikusak). Az első tünet általában a fájdalom, mely egyre fokozódik, majd az érintett terület duzzanata jelentkezik. A daganat gyors növekedése a végtag körfogatának növekedéséhez vagy hirtelen töréshez vezethet, amely a folyamat első tünete is lehet. Utóbbi főleg a combcsontban előforduló daganatokra jellemző. A szomszédos ízületben ízületi gyulladás alakulhat ki, de a mozgás még normális marad. A hosszantartó, fájdalomcsillapítókra szűnő, de vissza-visszatérő, éjszaka is jelentkező végtagfájdalmak esetén ortopéd szakorvos felkeresése feltétlenül javasolt (15).

Képkalkotói diagnosztika

- *Kétirányú röntgenfelvétel* az esetek jelentős részében felkelti az osteosarcoma gyanúját. A csont a normális szerkezetét a daganat területén elveszti. A hagyományos röntgenfelvétellel csonttumoroknál alapvizsgálatot jelent, mivel egyszerű és informatív, gyakran mutat egy-egy tumorra jellegzetes képet, segíti a differenciáldiagnosztikát.
- Az *ultrahangvizsgálat (UH)* a lágyrészek komponens kiegészítő megítélésére alkalmas lehet és segítségével vezérelt mintavétel is végezhető.

- A *komputertomográfia (CT)* a csontszerkezet pontosabb ábrázolására, főleg a csontcorticalis értékelésére, apró meszesedés kimutatására javasolt.
- Csontvelő megítélésére a *mágneses rezonanciás vizsgálat (MR)* alkalmasabb módszer, mint a CT. MR-rel kimutathatók a szakaszosan elhelyezkedő „skip” metasztázisok, mivel a csont teljes hossza egy mérés alatt vizsgálható. Összességében mind a csont-, mind a lágyrésztumorok értékelésekor az MR nyújtja a legtöbb információt, szenzitivitását 96–99%-ban határozza meg az irodalom, de specifitása alacsonyabb, 70–80%.
- A csontmetasztázisok keresése rutinszerűen *szcintigráfiával* történik.
- A *pozitron emissziós tomográfia (PET)* érzékeny módszer a daganat megtalálására, a betegség terápiás válaszadásának mérésére, a metasztázis, recidív tumor kimutatására, a betegek követésére. Az MR és a PET fontos szerepet játszik a terápia utáni fibrosis és a recidív daganat elkülönítésében.
- A vaszkularizáltságról, a környező érkepletekhez való viszonyról az *MR-angiográfia (MRA)* vagy *digitális szubsztakciós angiográfia (DSA)* tájékoztathat. A malignus csontdaganatok többnyire hypervascularisáltak, de ez nem specifikus jel. Az angiográfia szerepe megváltozott, MR birtokában diagnosztikus célú angiográfiát ritkán végzünk, viszont terápiás alkalmazása egyre gyakoribb lett. daganatos erek embolizálása, célzott cytostatikus kezelése.
- Az elváltozás eredetének meghatározásához *biopszia* szükséges, melyet az MR (CT) értékelése után tanácsos elvégezni, mivel a beavatkozást követő vérzés és oedema megtévesztő lehet. A végleges diagnózist a daganatból vett szövettani mintavétel igazolja (9).

Kezelés

1. Neoadjuváns (műtét előtti) kemoterápia (a daganat megkisebbitését célzó gyógyszeres kezelés)
2. Műtét (végtagmegtartó vagy amputáció), áttétek (metasztázisok) eltávolítása
3. Adjuváns (műtét utáni) kemoterápia (a maradék tumorsejtek elpusztítását célzó gyógyszeres kezelés)

A 80-as évek második felétől alkalmazott kombinált terápia (neoadjuváns gyógyszeres kezelés-műtét-adjuváns cytostatikus kezelés) 80% fölé emelte az 5 éves túlélést (9).

A daganat nem sugárérzékeny; besugárzásra csak akkor kerül sor, ha a beteg elzárkózik a műtétől, vagy ha lehetetlen a daganatot műtétileg egészben eltávolítani. (50 Gy palliatív céllal) (8,6,7)

Az életkilátások nagyban függenek attól, milyen stádiumban kerül a daganat felfedezésre. Az I-es stádiumú daganatok ritkák, sikeres műtétet követően az 5 éves túlélés 90% is lehet (8).

A legtöbb daganat a felfedezéskor II-es, illetve III-as stádiumú, lokalizált, makroszkopikus áttétek nélküli. Az 5 éves túlélés esélye még a kimutatható áttét(ek) kialakulása után is a kezeléseket követően 40% lehet a legkedvezőbb prognosztikai csoportban (8).

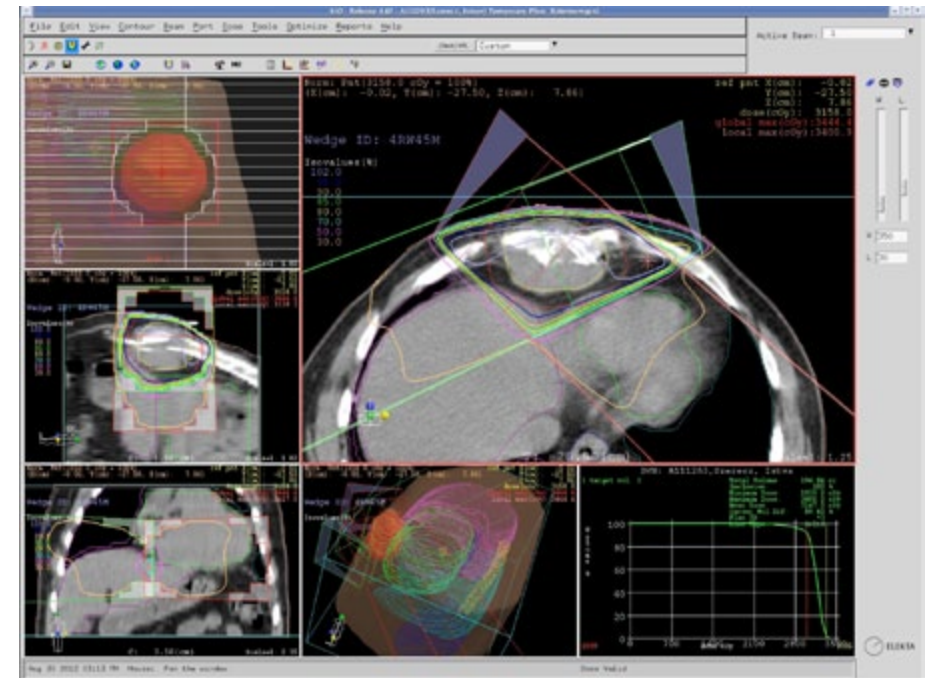
A IV-es stádiumba a betegek azon 10-20%-a tartozik, akiknél már a felfedezés idején képalkotó módszerekkel látható áttét(ek) van(nak) jelen. Az 5 éves túlélés átlagosan 30%, de ötnél több áttéti daganat esetén már alig 20%. Az egy vagy legfeljebb két csontáttét a tüdőáttéteknél kedvezőbb prognózist jelent (8).

Chondrosarcoma

A chondrosarcoma a myeloma és az osteosarcomák után a harmadik leggyakoribb rosszindulatú csontdaganat. A chondrosarcoma olyan csontdaganat, melynek sejtjei tisztán porcós átalakulást mutatnak. Az összes csontsarcomák kb. 25%-át képezik.

Elhelyezkedését tekintve leggyakrabban a medencecsontban, illetve a végtagok ízületközele részeiben alakulnak ki, de előfordulhatnak a bordákon is.

Felnőttkorban jelentkeznek, egyenletes megoszlást mutat a 3-7. évtized között. A férfi-nő arány 1,6:1. Az esetek nagyobb százalékában lassan nőnek, a beteg gyakran évekig észleli a végtagduzzanatot, mely panaszokat nem okoz. Egyes esetekben kifejezett lágyrészduzzanatot, fájdalmat okoznak. Ritkábban alakul ki távoli áttét, ha azonban igen, akkor elsősorban a tüdőben (8).



13.4. ábra: Myeloma multiplex miatti sternum sugárkezelés 3D-tervezéssel

Diagnózis

A chondrosarcomák esetében jól megítélhető a daganat kiterjedése egyszerű kétirányú röntgenfelvételen is, azonban a műtéti terv kialakításához CT- és MRI-vizsgálatok, s.e. PET/CT elvégzése is szükséges. A laboratóriumi értékek sokáig még előrehaladott stádiumban is negatívak lehetnek. Így visszatérő csontfájdalmak esetén – akár csak az osteosarcománál – ajánlatos orvos felkeresése. A diagnózis megállapításához szövettani mintavétel szükséges.

Kezelés

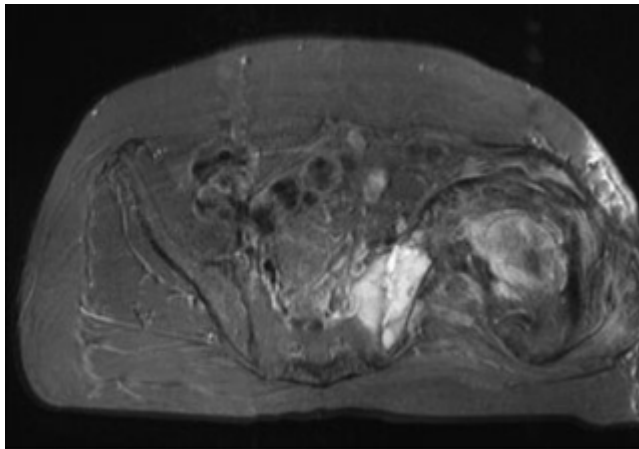
A chondrosarcomák a sugár-, illetve gyógyszeres kezeléssel szemben viszonylag érzéketlenek. Ennek megfelelően fontos a korai felismerés és a mielőbbi sebészi beavatkozás. Tekintettel a daganat lassú növekedésére és a csupán kb. 10%-ban kialakuló áttétekre, nagyméretű daganatoknál is van létjogosultsága a tumort megkisebbitő sebészi beavatkozásoknak.

Igen nagy daganatok esetében fájdalomcsillapító céllal javasolható a daganat besugárzása, egyéni elbírálás alapján, 50 Gy összdózis.

Amennyiben távoli áttét alakulna ki, gyógyszeres kezelés is megkísérelhető.

A műtéti technikák fejlődésével jelentősen javult a chondrosarcomák gyógyulási esélye is.

A nagy malignitású chondrosarcomák esetén, ha a műtét technikai okokból nem kellő radikális, a tumorágy, ill.a visszamaradó csont masszív besugárzása javasolt **(4)**.



13.5. ábra: Sacrum chondrosarcoma MR-képe

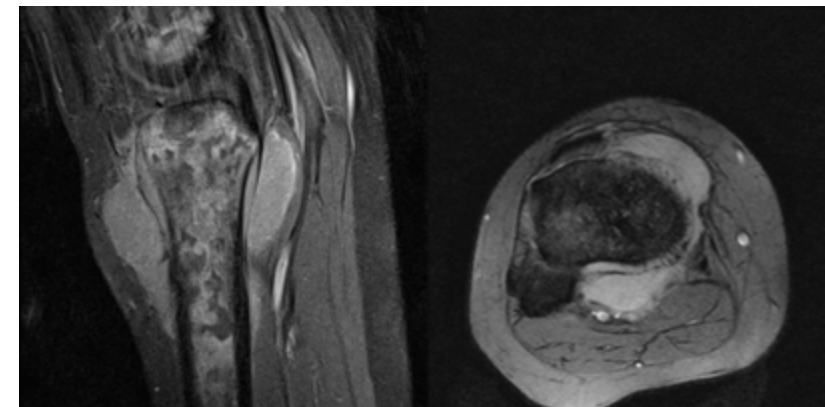
Ewing-sarcoma és a csont neuroectodermalis tumora (PNET)

Az összes rosszindulatú csontdaganat 6-8%-át teszi ki. Az ún. Ewing-csoportba tartozó kereksejtes daganatok 85%-ban jellegzetes kromoszómaeltérést mutatnak. Így ez az eltérés a diagnózis felállítását megkönnyíti. Ez a típusú csontdaganat 80%-ban 8-25 éves korban jelentkezik, 30 év felett ritka. Fiúknál kicsit gyakoribb és a kaukázusi (fehér) rasszban 10-szer olyan gyakori, mint az ázsiai vagy afrikai eredetűek körében. Típusosan a hosszú csöves csontok diafizisében, kisebb mértékben a bordákban, illetve a medence és vállöv lapos csontjaiban alakul ki. Kezdetben jellegtelen végtagduzzanat, fájdalom jellemzi. Gyakran társul hozzá láz, vérszegénység, gyorsult süllyedés, valamint fehérvérsejtszám-emelkedés is. A többi csontdaganattal szemben itt gyulladásra utaló labortünetek jelentkezhetnek, azonban ezek hiányában is kialakulhat. A Ewing-sarcoma nem a csontszövet élettani sejtjeiből alakul ki, hanem az úgynevezett paraszimpatikus idegrendszer sejtjeinek kóros burjánzása okozza. Emiatt fordulhat elő, hogy nemcsak csontokból, hanem lágyrészekből is kiindulhat. Ezt a megjelenési formáját extraossealis Ewing-sarcomának nevezik. A mai álláspont szerint a Ewing-sarcoma a neuroectodermalis tumor azon formája, amelyben a neuroectodermalis differenciálódás szegényes. A daganat leggyakrabban a tüdőbe adhat áttétet **(8)**.

Diagnózis

A laboratóriumi vizsgálatokon és a röntgenfelvételeken túl indokolt a csontizotóp-vizsgálat (az egyéb csontok érintettségének meghatározása céljából), illetve CT- vagy még inkább MR-vizsgálat (a daganat pontos kiterjedésének megítélésére). Jellegzetes a csont-röntgenen a csontszerkezet „hagymalevél-szerű” átalakulása.

A szövettani mintavétel igazolja a diagnózist, melyet a jellegzetes molekuláris és sejtvizsgálatok (ún. immunhisztokémiai, citogenetikai és kromoszómavizsgálatok) támaszthatnak alá **(8)**.



13.6. ábra: Tibia Ewing-sarcoma MR-képe

Kezelés

A Ewing-sarcoma kifejezetten sugár- és gyógyszeres kezeléssel szemben érzékeny daganat.

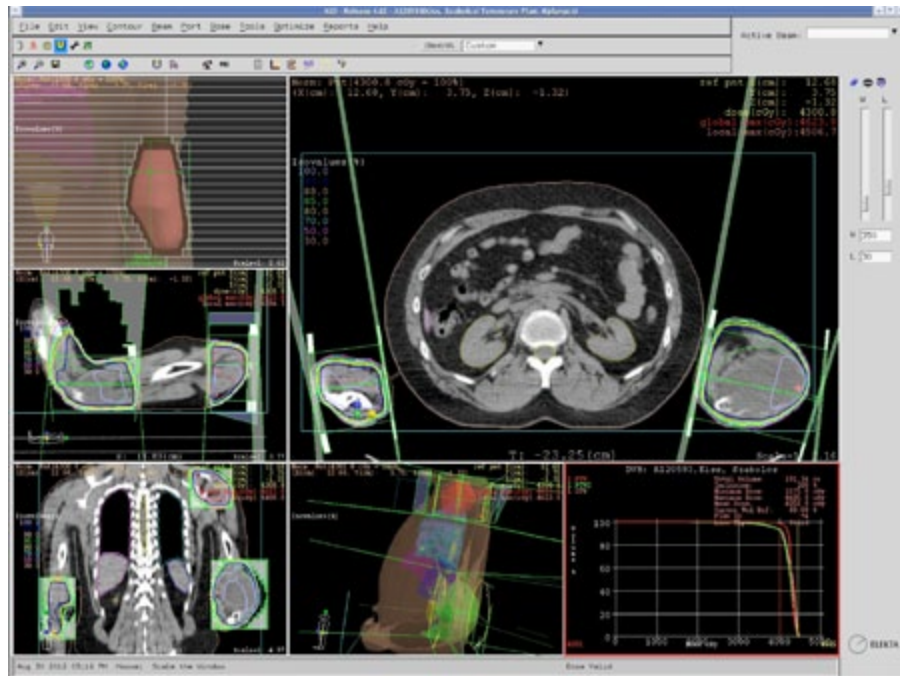
A kezelés a biopszia után több részből áll:

1. preoperatív (műtét előtti) kezelés (kemoterápia, esetleg sugárkezelés)
2. a daganat műtéti eltávolítása – amennyiben lehetséges
3. posztoperatív (műtét utáni) kezelés: kemoterápia, besugárzás
4. ha műtét nem kivitelezhető, definitív sugárkezelés és kemoterápia
5. egyes súlyos esetekben autológ csontvelőtranszplantáció **(4)**

Ewing-sarcoma sugárkezelése

Definitív sugárkezelés, kemoterápiával. Egész csontot kell besugarazni, mivel a tumor a csontvelő útján a velőűrben is terjedhet. Lágyszövet érintettség esetén ez is a besugárzási mezőbe kerül széles biztonsági zónával. Javasolt dózis 30 Gy, majd a tumorra redukált céltérfogatra tovább 50-54 Gy-ig.

Preoperatív sugárkezelés. Az egész csontot és tumort, valamint az érintett lágyszöveteket sugarazzuk be 30-34 Gy összdózissal. Amennyiben műtét mégsem történik, a preoperatív dózist terápiás dózissal kell kiegészíteni.



13.7. ábra: Felsővégtagi Ewing-sarcoma sugárkezelése 3D-tervezéssel

Postoperatív sugárkezelés. Amennyiben sugárkezelés még nem történt, úgy a műtéti területet látjuk el. A céltérfogat meghatározása a műtét előtti képalkotó vizsgálatok alapján gondos mérlegeléssel történik. A tumorágyat sugarazzuk széles biztonsági zónával, majd a mezőt, ha residualis tumor van, erre szűkítjük. Összdózis 40-50 Gy (4).

Egyre nagyobb a szerepe az összejszeparálásnak, valamint csontvelő-transzplantációnak is e betegségben, mely a kezelési eredményeket még tovább javítja. A Ewing-sarkómában szenvedő betegek gyógyulásának aránya több mint 60%.

Magyarországon jelenleg az Euro-Ewing 99 nevű egész Európában alkalmazott kezelési sémát (protokollt) használjuk **(4)**.

A csont malignus lymphomája (a retikulumsejtek rosszindulatú daganata)

A primer csontlymphoma (PLB, primary lymphoma of bone) a malignus csonttumorkok kevesebb, mint 5%-áért felelős. A PLB kritériuma, hogy csak egy csont régiót érint, és a betegség legalább 6 hónapon keresztül más területen nem jelentkezik. Jellemzően az idősebb korosztály betegsége, 93%-uk 20, 50%-uk 40 év feletti. Prognosztikus, illetve terápiás szempontból lényeges, hogy míg a valóban primer csontlezió I. stádiumú NHL-nak minősül, addig más területek csontlezióval társuló elváltozása már IV. stádiumúnak minősül. Egy további külön entitás a primer multifokális csontlymphoma, amikor több csontlezió is kimutatható, de a klinikai diagnózist követő 6 hónapig nincs nyirokcsomó, illetve zsigeri érintettség **(10)**.

Az érintett csontok hajlamosak a törésre. A kezelés gyógyszeres kúra és sugárkezelés kombinációjából áll. Az eredmények alapján ez ugyanolyan hatékony, mint a daganat műtéti eltávolítása. Amputációra ritkán van szükség.

Másodlagos rosszindulatú csontdaganatok (malignus daganatok csontáttétei)

Csontáttétről akkor beszélünk, ha az egyéb szervekben kialakult rákos folyamatok átterjednek a csontokra is. A csontáttétek keletkezése a rákbetegség gyakori szövődménye; előrehaladott emlő- és prostatadaganatoknál 70%-os gyakoriságot is elérhet, de tüdő-, colon-, gyomor-, hólyag-, uterus-, rectum-, vese-, pajzsmirigyekben is 15–30%-ban fordul elő. Lehet lyticus (pl. emlő, tüdő), mely agresszívabb és lehet plasticus (pl. prostata, pajzsmirigy), mely lassabb folyamatra utal. Vegyes típusú lehet az emlőmetastasis **(8,11)**.

Számos tényező játszik szerepet a csontáttétek keletkezésében. A legismertebb, hogy a nagy vérátáramlású vörös csontvelőben a daganatsejtek a csontvelői stromalis sejtekhez és a csont-

mátrixhoz kötődnek (11). Néha előfordul, hogy a csontáttét már okoz panaszt, de az eredeti rákos megbetegedést még nem fedezték fel. A tünetek közül jellemző a fájdalom, illetve a törés, ha a daganat meggyengítette a csontot. Ilyenkor biopsziával gyakran kideríthető az is, hogy melyik szervben helyezkedik el az eredeti daganat. A kezelés a daganat típusától függ.

Az első választható képalkotó vizsgálat mindig a kétirányú summációs röntgenfelvétel, melyek szükség szerint CT-, MR-vizsgálattal kell kiegészíteni. Csontizotóp-vizsgálat, illetve a lokalizációt pontosabban jelölő SPECT-vizsgálatok rendkívül fontosak, elsősorban folyamatoliter, multiplex voltánál eldöntésére (12).

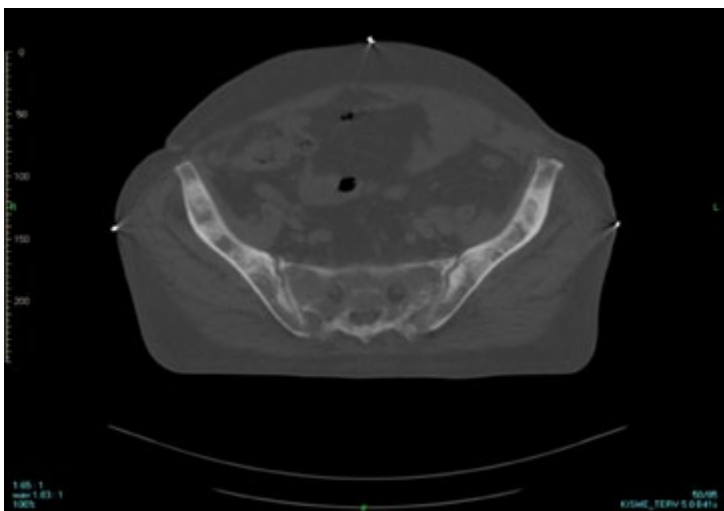
Kezelés

Az elmúlt évtizedben a palliatív kezelések kiszélesedésével és fejlődésével, modern kemo-, radio- és hormonterápia bevezetésével a csontmetastasisos betegek jelentős százaléka a statisztikai adatok szerint évekig betegségével együtt túlélhet. Ez jelentős szemléletváltozást hozott a sebészeti stratégia kialakításában is (12,16).

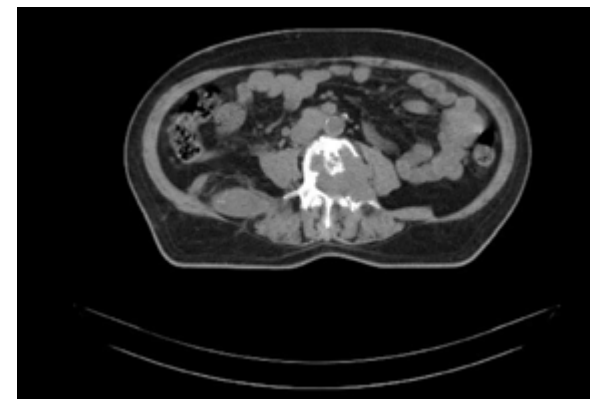
Az utóbbi években használatba került biszfoszfonátok általánosságban az osteoclastok működését gátolják, és azok apoptózisát okozzák (11).

Némelyik csontáttét jól reagál gyógyszeres kezelésre (biszfoszfonátok), más esetben a sugárkezelés hatékony, megint máskor a kettő együtt, és az is előfordulhat, hogy egyik sem. A törések néha megelőzhetők a csontot stabilizáló műtéttel.

Multibone kezelés: Fájdalomcsillapítás szisztémás és szelektív β -sugárkezeléssel. A daganatellenes kezelésekkel együttesen alkalmazott, nem kábító hatású fájdalomcsillapítók hatástalansága



13.8. ábra: Prostatatumor csontmetastasisa CT-képe



13.9. ábra: Csigolya lytikus csontmetastasis CT-képe

esetén, emlő-, prosztata-, kissejtes tüdőcarcinoma fájdalmas, multiplex csontáttéteinek fájdalomcsillapítására alkalmazzák.

6. videó: Nagy kiterjedésű számos thoracalis csigolyát érintő lytikus csontmetastasis CT-sorozata. http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_6.avi

Jóindulatú lágyrészdaganatok

Lipóma

Egyes szakemberek szerint az anyagcsere zavara, a máj és az epe nem megfelelő működésének jelei. A lipóma a bőr alatt található, gumyszerű anyagra emlékeztető, mozgatható csomó, többnyire a karokon, lábakon és a törzsen nő ki, de előfordulhat a nyakon, a fejen, az arcon és a fenéken is. Általában a 40 és 60 év közötti személyeket érinti, nőknél kisebb, mint a férfiakon.

A legtöbb lipóma 5 centiméternél kisebb, viszont szélsőséges esetekben akár 20 centiméter nagyságúra is megnőhet. Ha látható helyen, mint például az arcon keletkezik zsírcsomó, műtétilag eltávolítható de egyébként nem kell, és nem is nagyon lehet kezelni. A zsírsejtek alkotta csomó többnyire ártalmatlan, így ha nem okoz semmilyen kényelmetlenséget, békén kell hagyni. A már meglévő csomókat maximum sebészeti úton tüntethetjük el, viszont a kávé, cigaretta, alkohol, a stressz és a túl zsíros ételek kerülésével megelőzhetjük az újabbak kialakulását.

A masszázs TILOS! (1)

Haemangióma (nem-rosszindulatú érdaganat) kis kitágult erek (kapillárisok) rendetlen, sűrű összetömörülése a bőrön vagy a belső szervekben. A klasszikus haemangióma, jól látható piros folt a bőrön, amely lehet a bőr legfelső rétegében (kapilláris haemangióma), mélyen a bőrben (cavernosus haemangioma), vagy a kettő keveréke.

Lymphangioma

Máig vitatott, hogy igazi neoplasmák-e, vagy nyirokrendszeri elzáródás következtében szerzett laesiók, esetleg fejlődési rendellenességek.

Schwannoma

A leggyakoribb idegeredetű tumor a fej-nyakon, mely sokszor a nervus facialis hüvelyéből indul ki. Növekedése közben az érintett ideget félrenyomja, és a későbbiekben neurológiai tünetek kísérhetik.

Rosszindulatú lágyszövetdaganatok

A rosszindulatú lágyszövetdaganatok az összes rosszindulatú daganatok között 1,0%-os gyakorisággal fordulnak elő. A WHO besorolása szerint lágyszöveteknek nevezzük az összes nem hámreredetű, a csontokon kívül elhelyezkedő szövetet. Ide soroljuk a perifériás és vegetatív idegrendszer neuroectodermális szöveteit, valamint a paraganglionokat is. Kivételt képeznek a reticuloendothelialis rendszer, a glia és néhány belső szerv támasztószövetei. Ennek értelmében mindazon szövet e csoportba tartozik, mely az emberi szervezet mozgásában, illetőleg bizonyos mértékig a különböző belső szervek védelmében vagy táplálásában vesz részt (1,5).

E szövetek az emberi szervezet össztömegének mintegy 50%-át alkotják, így elvben feltételezhető lenne, hogy a lágyszövetből kiinduló rosszindulatú daganatok száma meghaladja a hámreredetűekét – valójában azonban a rosszindulatú daganatok mindössze 1%-át képviselik. Gyermekkorban azonban gyakoribbak, előfordulási arányuk mintegy 7% (5).

A jóindulatú és rosszindulatú lágyszövetdaganatok aránya 100:1, de átmeneti daganatok is előfordulhatnak. Szinte soha nem fordul elő jóindulatú daganat rosszindulatúvá alakulása, egyetlen kivétellel, amely az ún. neurofibromatosis (az idegpályák mentén kialakuló jóindulatú csomók) talaján kialakuló neurofibroszarkóma.

A rosszindulatú lágyszövetdaganatok egy igen változatos szövettani összetételű daganatcsoportot alkotnak. A szervezetben élettanilag is megtalálható lágyszövetek (simaizom, harántcsíktolt izom, kötőszövet, zsírszövet, porcszövet) sejtjei ugyanabból az úgynevezett mesenchymalis őssejtből fejlődnek ki a különböző fejlődési irányokon keresztül. Ez a fejlődés bizonyos esetekben valamilyen ismeretlen ok miatt nem megy teljesen végbe, és a sejtek megmaradnak egy korábbi állapotban, majd korlátlan szaporodásnak indulnak. Így alakulnak ki a rosszindulatú lágyszövetdaganatok. Elnevezésük a sejtípusuknak megfelelően kapták. Kialakulásuk pontos okát nem ismerjük. A lokalizációt tekintetbe véve a lágyszövetdaganatok több mint 50%-a a végtagokon helyezkedik el. Ezt követi a hasüreg 21%-kal, a törzs 15%-kal, míg a fej-nyaki régióban 7% az előfordulás aránya, az emlőben pedig 1%-ban észlelhetők. Eltávolításuk után 30–60%-ban jelentkezik helyi kiújulás, 40–60%-ban távoli áttét. Az áttétképződés a tüdőben, a májban és a csontban a leggyakoribb. A

távoli áttétek kialakulása a diagnózis felállítását követően általában két éven belül várható. Gyakrabban képez nyirokcsomóáttétet a liposarcoma, angiosarcoma, leiomyosarcoma, fibrosarcoma, malignus epithelioid schwannoma. Egyéb daganatokhoz képest ritkábban okoznak nyirokcsomóáttétet.

Évente Magyarországon körülbelül 18-20 eset kerül felismerésre (5,8,13).

Klinikai tünetek

A rosszindulatú lágyszövetdaganatok a szervezetben szinte mindenhol kiindulhatnak, még olyan helyről is, ahol fel sem merül lágyszövet jelenléte. Ennek megfelelően kiindulási helyének megfelelően nagyon változatos tünetegyüttesekkel jelentkezhetnek. A lágyszövetdaganatok sokáig tünetmentesek, a betegek 60–80%-a maga fedezi fel daganatát. Ha végtagokból indul ki, fájdalom, tapintható duzzanat és az érintett végtag mozgáskorlátozottsága észlelhető. A mellkas valamely részében kifejlődve légzési nehezítettséget okozhat. Gyakran a tapintható nyaki nyirokcsomó az egyetlen tünete. Nem ritka, hogy az arckoponya valamely részéből indul ki, amit a látható arcaszimmetria, duzzanat jelez. Amikor az orr melléküregeiben fejlődik ki, orrmelléküreg-gyulladás tüneteit utánozhatja (8,13).

aaa

Szövettani típusok

1. *A kötőszövet rosszindulatú daganatai*
 - felnőttkori fibrosarcoma
 - congenitalis és infantilis fibrosarcoma, lefolyása relatív kedvező: az 5 éves túlélési arány több mint 80%.
 - malignus fibrosus histiocytoma (pl. myxofibrosarcoma)
2. *A zsírszövet rosszindulatú daganatai*
 - liposarcoma előfordulás: 25%. Ha a jól differenciált liposarcoma a subcután vagy izomszövetben fordul elő, nem szokott áttéteket adni. Amennyiben ugyanez a szövettani szerkezetű daganat a mély szövetekben, pl. retroperitonealisan vagy inguinalisan helyezkedik el, sokkal agresszívebb biológiai viselkedésű. Lokálisan nehéz kiirtani, bár áttétek ekkor is ritkán fordulnak elő (5)
 - myxoid liposarcoma. A daganat viszonylag jó prognózisú, mert áttéteket ritkán ad, de nagyon gyakran recidivál.
3. *A simaizomszövet rosszindulatú daganatai*
 - leiomyosarcomák: Retroperitonealis és intraabdominalis leiomyosarcoma aktuális biológiai viselkedésének megítélése nehéz. Eltávolítás után hosszú évekig a beteg tünetmentes lehet, máskor ugyanaz a daganat gyorsan recidivál és áttéteket képez. A cutan és subcutan leiomyosarcomák a többihez viszonyítva sokkal jobb prognózisúak (5).
4. *A harántcsíktolt izomszövet rosszindulatú daganatai*
 - rhabdomyosarcomák: A rhabdomyosarcomák felnőttkori formája gyakran a végtagok

izomzatában fordul elő. Az ún. malignus rhabdoid tumorok nagyon rossz prognózisú daganatok.

5. *A véregek tumorai és tumorszerű elváltozásai*

- angio-, lymphangiosarcoma. Az angiosarcoma különféle differenciáltságú lehet. A bőr-angiosarcoma prognózisa rossz, az 5 éves túlélési arány 10–15%. Áttétek a regionalis nyirokcsomókban és a tüdőben fordulnak elő. A legfontosabb prognosztikai faktor a primer tumor mérete. Az emlő angiosarcomája az összes emlőtumor közül a leginkább malignus. Metastasis gyorsan kialakul a tüdőben, a környező bőrben, a csontokban. Az áttétekből néha masszív vérzés származhat. A legtöbb beteg 2 éven belül meghal.
- Kaposi-sarcoma. A legújabb adatok szerint vírussal összefüggő, esetleg vírus által indukált daganat. AIDS-betegben sokkal agresszívebb, mint egyébként (5).
- glomustumor.

6. *A nyirokerek rosszindulatú daganatai.* A lymphoedrával összefüggő angiosarcoma gyakran radikális mastectomia után alakul ki, de leírtak a hasfalból kiinduló tumort inguinalis lymphadenectomia után is. A kórlefolyás a cutan angiosarcomáénál kedvezőbbnek becsülhető (5).

7. *A synovialis szövet daganatai*

- Malignus óriássejtes ínhüvelytumor. Igen ritka, rendkívül agresszív, magas malignitású daganat.
- Synovialis sarcoma. Recidíva 50–70%-ban előfordul, és az esetek felében – akár évek múlva is – áttétek jelentkeznek. Az 5 éves túlélési arány 30–50%. A tumor kedvező lefolyására utal a fiatal életkor, az 5 cm-nél kisebb daganat, a distalis végtagelhelyezkedés, a calcificatio és az elcsontosodás (5).

8. *A mesothelszövet rosszindulatú daganatai.* A malignus tumorok prognózisa a szövettani típustól függ. A diffúz típus a legrosszabb indulatú, a betegek 1–1,5 év alatt meghalnak (5).

9. *A perifériás idegek/vegetatív ganglionok rosszindulatú daganatai*

- malignus schwannoma
- neuroblastoma
- kis kereksejtes perifériás idegtumorok két nagy csoportja különíthető el: gyermekkorban a *neuroblastomák* fordulnak elő, amelyek jellegzetes chromosoma elváltozással rendelkeznek (1p deletio), és spontán regresszióra hajlamosak
- felnőttkorban a *primitív neuroectodermális tumorok* (PNET) jelennek meg, amelyek szintén jellegzetes t(11,22) chromosoma translocációval jellemezhetők. A legdifferenciálatlanabb daganatok semmiféle neurogen karakterrel nem rendelkeznek. Ez utóbbiakat nevezik Ewing-sarcomának
- ganglioneuroblastoma

10. *Paragangliomák.* Jó- és rosszindulatú daganatok tartoznak ide. A tumorok egy része familiaris, multifocalis éa autosomalis domináns öröklődést mutat. A malignus tumorok előfordulási gyakorisága 50%, regionalis nyirokcsomóba, tüdőbe és csontokba adnak áttéteket (5).

11. *A lágyrészek porc- és csontszövetképző rosszindulatú daganatai.* Ezek a daganatok szövettanilag hasonlítanak, de sokkal ritkábbak, mint a csont- és porcszövetből kiinduló hasonló tumorok. Érett vagy éretlen porcszövetet, illetve osteoblastokat és osteoid alapállományt tartalmaznak. Néhány esetben a lágyrész-osteosarcoma sugárhatásnak kitett helyről indul ki. Az ide tartozó rosszindulatú daganatok közül az osteosarcoma a leginkább malignus, a tüdőbe és a regionalis nyirokcsomókba ad áttétet (5).

12. *Ismeretlen histogenesisű rosszindulatú daganatok*

- Alveolaris lágyrészsarcoma. Igen magas malignitású tumor.
- Epithelioid sarcoma (Enzinger-tumor). Gyakran jelentkezik a végtagokon.
- Malignus mesenchymoma kevert mesodermális tumor, mely éretlen csont-, porc-, izom-elemeket és zsírszövetet tartalmaz (5).

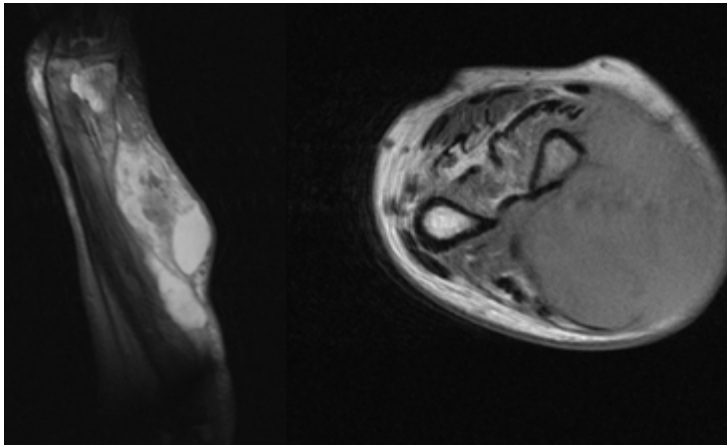
Képkalkotó diagnosztika

- Lágyrésztumoroknál az **UH** rutinszerűen javasolt és segítségével vezérelt mintavétel is végezhető. Lágyrésztumorok értékelésekor az **MR** nyújtja a legtöbb információt, szenzitivitását 96-99%-ban határozza meg az irodalom, de specifitása alacsonyabb, 70-80%.
- Az elváltozás eredetének meghatározásához biopszia szükséges, melyet az MR (MR inkompatibilitás esetén CT) után tanácsos elvégezni, mivel a mintavételt követő vérzés és oedema az értékelést megteveszti.
- A képkalkotók által vezérelt mintavétel (átvilágítóernyő alatt, UH, CT vagy MR segítségével) történhet aspirációval cytológiára vagy core biopsziával hisztológiára.
- Amennyiben az elváltozás csontot érint és a csontstátus MR-rel nem minden szempontból tisztázott, röntgenfelvétel, illetve a cortikális pontosabb értékeléséhez CT szükséges.
- A lágyrésztumorok vaszkularizáltságát, a környező érkepletekhez való viszonyát az MR-angiográfia (MRA) vagy a digitális szubsztakciós angiográfia (DSA) tisztázhatja. MR birtokában diagnosztikus célú angiográfiát ritkán végzünk, viszont terápiás alkalmazása egyre gyakoribb lett – a daganatos erek embolizálása, célzott cytostatikus kezelése (5,17).

... a több hónapja fennálló, progrediáló lágyrészduzzanatot egészen addig malignusnak kell tekinteni, amíg ennek ellenkezőjét be nem bizonyítjuk...

Stádiummeghatározó vizsgálatok:

- A tájéki nyirokcsomók UH-, esetleg CT/MRI-vizsgálata.
- Mellkasi szervek: mellkasfelvétel, metsztázis gyanújakor mellkas-CT.
- Hasi status: UH, annak eredményétől függően CT/MRI.
- Egyéb kiegészítő vizsgálatok, pl. csontmetasztázis gyanújakor scintigraphia.
- PET: tumorrecidíva, tumorszórás klinikai gyanújakor, amennyiben a korábbi vizsgálatok recidívát vagy metasztázist nem igazoltak (5).



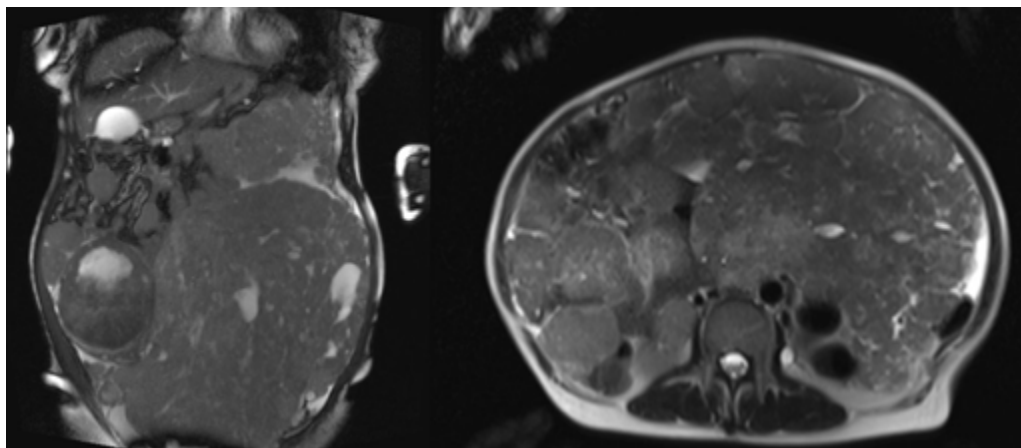
13.10. ábra: Mesenchymalis sarcoma MR-képe

Összegzés

Lágyrészdaganatoknál az ultrahang tájékozódó vizsgálat, az MR jelenti az alapvizsgálatot. A diagnózis kulcsfontosságú eleme a szövettani mintavétel (biopszia). Lágyrészsarcoma esetén a szövettani mintavétel során kapott patológiai leírás döntően befolyásolja a kezeléseket.

Kezelés

A rosszindulatú lágyrészdaganatok közé tartozó különböző szövettani típusok kezelés szempontjából nem alkotnak egységes csoportot. Egyes szövettani típusok igen érzékenyek mind



13.11. ábra: Hasat kitöltő leiomyosarcoma MR-képe

kemoterápiára, mind sugárterápiára, mások viszont szinte egyáltalán nem reagálnak ezekre a kezelési módokra. Ezekben az esetekben egyedül a sebészeti beavatkozás jelenthet megoldást. Fontos megjegyezni, hogy a betegségek relatíve ritka előfordulása miatt a komplex kezeléseket az arra szakosodott intézetekben (ún. sarcoma központokban) javasolt elvégezni.

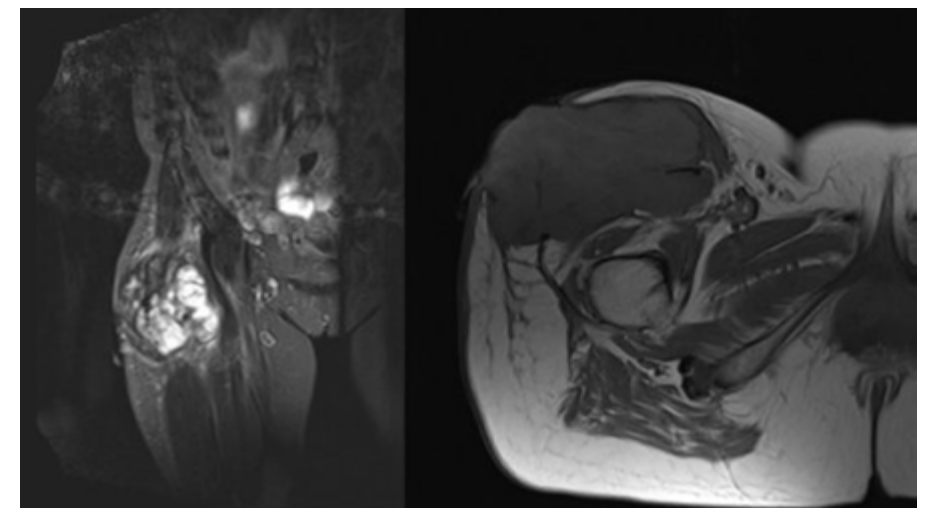
A kezelés általános elvei és lehetőségei

Sebészi beavatkozások

- A. A primer tumor sebészi kezelése
 1. Sebészi biopszia.
 2. Széles excísió.
 3. Amputatio.
 4. Monoblock-resectio (ún. radikális resectio).
 5. Radikális amputatio.
- B. Áttéti tumorok esetén végezhető sebészi beavatkozások
 1. Regionális nyirokcsomó block-dissectio

A sugárterápia indikációja

1. *Preoperatív sugárkezelés:* primeren nem vagy bizonytalanul reszekálható daganat, illetve a funkciók megtartásának így nagyobb valószínűsége esetén.
Céltérfogat és dozírozás. A preoperatív sugárkezelés dózisa 50 Gy (ez szükség szerint a műtét során, illetve az után kiegészíthető). Amennyiben a beteg szimultán kemoterápiás ellátásban is részesül, akkor megfontolandó irradiációs dózisok (ill. frakciók) csökkentése.



13.12. ábra: Jobb combon kialakult liposarcoma MR-képe – Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Intézet

2. *Posztoperatív sugárkezelés:* műtét utáni kezelés TNM és G függvénye.

Céltérfogat és dozírozás. Céltérfogat a tumorágy, az alábbiak lehetőség szerinti figyelembe vételével:

- a műtéti hegnek teljes egészében benne kell lennie a besugárzott térfogatban,
- a minimális biztonsági zóna (2)-5 cm,
- a sugárkezelést CT-tervezés alapján végezzük.

A végtagi sarcomákra vonatkoztatva: feltétlenül kell keskeny, besugárzásmentes csíkot hagyni a műtéttel ellentétes oldalon, a céltérfogat „lehetőség szerint” magában foglalja az izmok eredésétől tapadásáig terjedő területet, amennyiben ez megoldható, az ízületeket 45 Gy után védeni kell. A céltérfogat meghatározásánál mind a kezelést megelőző (preoperatív), mind a műtét után készített (posztoperatív) MR-vizsgálat képi információja használandó.

A teljes céltérfogat besugárzása 45-50 Gy dóziséig (1,8-2 Gy/nap), majd ezt követően további kiegészítő besugárzás javasolt szűkített céltérfogattal 10-15 Gy (esetleg 20-26 Gy) dózisban. A kiegészítés dózisa a technikától és a sebészi széltől, esetleges reziduális tumor jelenlététől függ.

A hasi-retroperitonealis sarcomáknál a javasolt dózis: 50 Gy. (Nagyobb dózis a hasi szervek toleranciája miatt csak indokolt esetben adható.)

3. *Palliatív-definitív sugárkezelés:* amennyiben rezekció nem lehetséges.

Céltérfogat és dozírozás. Céltérfogat a tumor + (2-5 cm biztonsági zóna.

A végtagi sarcomákra vonatkoztatva a céltérfogat „lehetőség szerint” magában foglalja az izmok eredésétől tapadásáig terjedő területet.

A teljes céltérfogat besugárzása 45-50 Gy dóziséig (1,8-2 Gy/nap), majd ezt követően további kiegészítő besugárzás javasolt szűkített céltérfogattal 10-15 Gy (esetleg 20-26 Gy) dózisban.

Gyógyszeres kezelés

1. Neoadjuváns kezelés (a műtét előtti gyógyszeres kezelés)

Kezelési formák: intraarterialis, regionalis, systaemas.

2. *Adjuváns citosztatikus kezelés*

A nem kellő radikalitással operált, G3-4 szövettani malignitású, T2-nél nagyobb tumorok adjuváns kezelése, postoperatív irradiációval együtt alkalmazva javasolt.

Kezelési formák: intraarterialis, regionalis, systaemas.

3. *A relapsus kezelése*

A recidív tumorok ellátása hasonló az azonos kiterjedésű primer tumorokéhoz, a választandó terápiás modalitás (műtét, sugár, szisztémás kezelés) nagyban attól függ, korábban milyen kezelésben részesült a beteg.

4. *Palliatív kezelés*

Olyan kezelések kialakítására kell törekedni, melyek a betegek minőségi élettartamának meghosszabbítását eredményezik. A systemas chemoterapiát palliatív fájdalomcsillapító irradiációval lehet kiegészíteni (5,17).

Betegkövetés

Nagyon fontos a betegek kezelés utáni rendszeres kontroll vizsgálata, így műtét után 5-10 évig javasolt mind a csontsarcomás, illetve lágyrézsarcomás betegek követése. Az 1-2. évben 3 havonta, a 3. évben félévente, majd évente az alábbi vizsgálatok elvégzése ajánlott:

- kórtörténet
- fizikális vizsgálat
- laboratóriumi vizsgálatok
- mellkasröntgen, illetve CT
- műtéti terület MRI-vizsgálata (csontsarcoma esetén – ha endoprotézis beültetése történt – CT-vizsgálat)
- csontizotóp-vizsgálat évente
- Kiújulás vagy áttét jelentkezése esetén az elsődleges daganat kivizsgálási sémája szerint végzendők a vizsgálatok (5,17).

Irodalom

1. Röhlich Pál: *Szövettan* 2. javított kiadás (Semmelweis Egyetem Képzéskutató, Oktatástechnológiai és Dokumentációs Központ 2002)
2. Szentágothai János – Réthelyi Miklós: *Funkcionális anatómia* Medicina Kiadó 1989
3. *XI A vázrendszer radiológiai diagnosztikája* –SZOTE Rad.Klinika. Szeged
4. *Egészségügyi Minisztérium Szakmai protokollja a csontrendszer daganatainak ellátásáról*
5. Rahóty Pál, Ésik Olga, Gődény Mária, Liszka György, Orosz Zsolt, Pápai Zsuzsa, Szántó János, Szentirmay Zoltán- *Felnőttkori lágyrész-sarkómák*. Az onkoterápiás irányelvei (szerk.: Kásler M.)2001.
6. Damron TA, Pritchard DJ. Current combined treatment of high-grade osteosarcomas. *Oncology* *Huntingt.* 1995;9:327-43.
7. Dr Horváth Balázs: *A csontdaganatok leggyakoribb típusai*
8. Daganatok.hu Országos Onkológiai Intézet Bp.
9. Kocsis B., Orosz Zs., Pápai Zs., Gődény M., Petrányi Á., Rahóty P., Sinkovics I., Szántó J., Szendrői M. : *Csontsarcomák*-. Az onkoterápiás irányelvei (szerk.: Kásler M.)2001.
10. A musculoskeletalis rendszert érintő lymphoma sokszínűsége Ruzek, K., Wenger, D.: *Skeletal Radiol* 2004 33. 1-8.
11. Biszfoszfónátok a daganatos csontáttétek kezelésében Nagykalnai Tamás *LAM* 2007;17(3):195-201.

12. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Csontok áttétes tumorai *Készítette: Az Ortopédiai Szakmai Kollégium*
13. Dr Rényi Imre: Rosszindulatú lágyszövetdaganatok www.gyermekdaganat.hu
14. Dr. Mikala Gábor, a Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház hematológiai és őssejt-transzplantációs osztály: *Lehetőségek a myeloma multiplex kezelésére* Daganatok.hu 2010.03.11. előadás
15. Mark H.Beers- *MSD Orvosi Kézikönyv*
16. Liu JK, Apfelbaum RI, Schmidt MH. Surgical management of cervical spinal metastasis: anterior reconstruction and stabilization techniques. *Neurosurg.Clin.N.Am.* 2004;15:413-24.
17. *Lágyszövetdaganatok, Tabularium oncologiae* Eckhardt Sándor dr. Melania Kiadói Kft.
18. Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, et al. Charged particle irradiation of sacral chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:439-444, 1993.
19. Landherr László, Nagyállai Tamás, Klinkó Tímea: Jóindulatú betegségek sugárkezelése *Magyar Onkológia* 45:353-358,2001.
20. W.Jung,F.Zettl,R.Schroers Myeloma multiplex terápia- *Orvostovábbképző Szemle* 2005.XII évf.10.szám

14. A JÓINDULATÚ (BENIGNUS) ELVÁLTOZÁSOK SUGÁRKEZELÉSE

A jóindulatú betegségek sugárkezelése napjainkban kevésbé gyakori, az elmúlt években, évtizedekben történt gyógyszeres, valamint műtétechnikai fejlődésnek köszönhetően számos betegség kezelésében az indikáció megszűnt vagy jelentősen beszűkült. Ebben a fejezetben rövid áttekintést adunk lokalizáció szerint azokról a betegségről, ahol még alkalmazzuk ezt a kezelési formát (1,2).

Szem–szemüreg betegségei

Graves orbitopathia

A Graves-féle opthalmopathia kétoldali exophthalmust, szemizom-diszfunkciót, diplopiát, látásvesztést, végül kompressziós opticus neuropathiát okoz. A betegséget autoimmun eredetűnek tartják, a körleefolyás során az aktivált T-limfociták megtámadják az orbita lágyszövetét és fibroblaszt-túlszaporítást okoznak. A sugárkezelést csak szteroid refrakter betegség esetén indikáljuk. A céltérfogat a szemmozgató izmok megvastagodott része vagy teljes hossza a bulbáris tapadástól az orbitacsúcsi végig. A jelenleg elfogadott frakcionálás a 20 Gy napi 2Gy frakciókkal. A lencsék maximális védelme érdekében a kezelést CT-alapú 3D-tervezés alapján végezzük.

Pterygium

A pterygium vagy kúszóhártya a kötőhártya kettőzetnek a szaruhártyára való ráhúzódnása, kötőszövetes degeneratioja. Ismeretlen okú, jóindulatú növedék. Többnyire idősebb betegeknél fordul elő, elsősorban a korábban szélnek, erős napsütésnek kitett embereknél gyakori. A pterygium kezelése sebészeti, de a kiújulási arány 30-89%. Sugárkezelés indikációja a műtétet követően adott profilaktikus kezelés, mely akár tizedére csökkenti a kiújulás veszélyét. 16 klinikai vizsgálatban összesen 6000 léziót kezeltek posztoperatív béta-irradiációval (Strontium-90 applikátor) 10-60 Gy összdózissal 1-6 frakcióban 3 nappal a műtéti beavatkozás után. A lokális recidívák aránya 15% alatt maradt, a súlyos késői mellékhatások, köztük sclera elvékonyodása, fekélye, cataracta pedig ritkán fordultak elő. A korai, azaz 24 órán belül elkezdett 30 Gy összdózisú béta sugárzás (3 frakció/2-3 hét) eredményei ugyancsak összevethetők az alternatív adjuváns kezelési lehetőségekkel (3,4).

Csontok, ízületek betegségei

A benignus sugárterápiás indikációk közül napjainkban a leggyakrabban alkalmazott, leginkább elfogadott indikációs kör a csontok és ízületek konzervatív terápiára nem reagáló betegségeinek sugárkezelése. Az európai ajánlások a legmagasabb kategóriában javallják a lábholtozati süllyedések háttérben kialakuló sarokcsontkinövések (sarkantyúk), a térd-, csípő-, könyök- és vállízületi arthrosisok terápiás besugárzását (5). Általában elektron vagy 6 MV (esetleg kobalt, vagy mély RTG-terápia) fotonenergiával 1-2 mezőből 6-10 Gy összdózisban kezeljük a kórképeket 1 Gy/nap frakciókban. A terápiás eredmények jók (bár nem készült átfogó vizsgálat a témában), a betegek 60-70%-ában tünetileg sikeres a kezelés (6).

Benignus agyi elváltozások

Arterio-venosus malformatiók

Ezek a benignus vaszkuláris tumorok bárhol előfordulhatnak és a lokalizációból adódóan (agy, gerinc, orbita) komoly veszélyt jelenthetnek. A központi idegrendszer haemangiómáinak sztereotaxiás sugárkezelése szükséges a műtéttel vagy embolizációval nem kezelhető esetekben az életet veszélyeztető vérzés megelőzésére. A kezelés akkor a leghatásosabb, ha az arteriovenosus malformatio (AVM) mérete nem haladja meg az 1-2 cm-t. A besugárzástervezésnek minden ilyen esetben CT-MR alapon kell megtörténnie, a leadott dózis 20-30 Gy (1,8-2 Gy-es frakciókban). A kezelés történhet frakcionáltan, illetve egy ülésben sugársebészeti módszerrel.

Meningeoma. Az agyburkok daganatainak döntő többsége jóindulatú betegség. A kezelés alappillére a műtéti eltávolítás, a betegség természeténél fogva (rendkívül lassú növekedési potenciál) sokszor a felfedezés után nincsen terápiás teendő. Panaszt okozó tumornál viszont aktív kezelés szükséges. Amennyiben a rezekció nem teljes, azaz reziduális daganat van jelen a műtéti területben és/vagy a szövettan agresszív (alacsony differenciált Grade 3) menigeomát igazol, kiegészítő sugárkezelés szükséges. Amennyiben a betegség panaszokat okoz és a műtét a lokalizáció (pl. agytörzs mellett, koponyabasion) miatt maradandó neurológiai következményekkel járna és/vagy a beteg általános állapota, társbetegségei miatt kontraindikált, ugyancsak sugárkezelés javasolt. Nagyméretű daganat esetén, még ha a beteg tünetmentes is, többnyire aktív kezelés javasolt. A RT indikációja a fentieknek megfelelően alakul. A sugárterápia CT-tervezetten történik. A frakcionált 3D konformális kezelések összdózisa Grade 1-2, meningeomák esetén 45-54 Gy, míg Grade 3 tumorok esetén 54-60 Gy (frakciódózis 2 Gy). Sztereotaxiás sugársebészeti beavatkozás Gr. 1 tumorok esetén javasolt, egyszeri 12-14 Gy összdózisban (2).

Chordoma. A betegség elhelyezkedése miatt (koponyalap, keresztcsont, gerincszakasz) a kezelés komoly sebészeti, sugárterápiás kihívást jelent, mivel a radikális sebészi eltávolítás a betegség elhelyezkedése miatt gyakran nem lehetséges (clivus, koponyaalap, cervicalis csigolyák stb.).

10-15%-ban távoli áttétek megjelenésével is számolni kell. Az irradiáció során magas dózis (60-75 Gy) elérésére kell törekedni. Az irodalmi adatok szerint nagy energiájú nehézszeccskékkel (proton- és neutronbesugárzással) érték el a legbiztosabb eredményeket (1,7,8).

Acusticus neurinoma (neurilemmoma, vestibularis schwannoma). Az akusztikus neurinomák szövettanilag ugyancsak jóindulatú elváltozások a vestibularis rendszer közelében alakulnak ki. Elhelyezkedésükre jellemzően gyakran okoznak vestibularis diszfunkciót és halláskárosodást, jelentős fájdalmat, előrehaladott esetben a hallóideg olyan mértékű sérülését, mely süketiséget okozhat. Az acusticus neurinomák standard kezelése a műtét suboccipitalis, translabyrinthicus behatolásból. Amennyiben a műtét nem kivitelezhető, irradiációval (hagyományos perkután vagy sztereotaktikus technikával – gamma kés vagy Cyber Knife) 85% körüli tumormentesség és az esetek 1/3-ánál a hallás megőrzése érhető el, elfogadható mellékhatásprofil mellett (átmeneti facialis és trigeminus diszfunkció az esetek közel 30%-ában fordul elő, de ez a legtöbb betegnél csak átmeneti). Az alkalmazott dózisok változatosak, sugársebészeti eljárásoknál 18-20 Gy, hagyományos frakcionálásnál 50 Gy körül alakul (13, 23, 25, 33 13,14,15,16).

Hypophysis adenoma. A hypophysis adenomák relatíve gyakori betegségek. A benignus agyalapi tumorokhoz nyolc hormon fokozott termelése köthető, köztük a növekedési és a corticotrop hormonoké is. A túlműködés az enyhe tünetektől kezdve akár az életet veszélyeztető állapotig terjedhet, illetve a lokalizációból adódóan (chiasma, sinus cavernosus) súlyos látásromlást eredményezhet. A betegség alapvető kezelési lehetősége a transnasalis idegsebészeti eltávolítás. Sugárkezelés sebészileg és/vagy gyógyszeresen nem kontrollálható hormonálisan aktív, perzisztáló tumor esetén jön szóba. Műtéttel és/vagy sugárkezeléssel 70%-ban érhető el tartós (10-15 év) biokémiai remisszió, míg a lokális kontroll ugyancsak kiváló, 90%. A kezelést többnyire sztereotaxiás besugárzással végzik frakcionáltan vagy egy ülésben. Előbbi esetben az összdózis 50-60 Gy 25-30 frakcióban, ill. 20-40 Gy 3-7 frakcióban, utóbbi esetben 20-25 Gy egy frakcióban (17).

Bőrelváltozások

A csont-ízületi indikáció mellett a kóros keloidképződés kezelése a másik legmagasabb szintű ajánlás a benignus tumorok sugárkezelésében. Az arra hajlamos betegeknek sebést (műtét, bal- és stb.) követően nagyméretű keloidtúlképződés jöhet létre, mely komoly életminőségbeli, kozmetikai problémát okozhat. A csak sebészi beavatkozástól mindössze 20-40%-os lokális kontrollt várhatunk. A fokozott fibroblast aktivitás megakadályozása céljából a korai postoperatív szakban (6-10 óra a műtét után) ajánlott az irradiációt elkezdeni. Többnyire 5 mm-es biztonsági zónát hagyunk a heg körül, az ép bőrfelületet igyekszünk maximálisan takarni. A külső sugárterápiában orthovoltos rtg (100-125 kV) vagy elektronbesugárzást (3-5 MeV) használhatunk többnyire 15-20 Gy összdózisban, melyet 1-2 hét alatt 3-5 frakcióban adunk le. A keloidbesugárzást lehet mind felületi HDR-AL, mind LDR technikával kivitelkezni. Természetesen a kezelési modalitást a heg for-

mája, kiterjedése, a rendelkezésre álló tapasztalat és eszközök és szabja meg (9). Műtétet követő sugárkezeléstől 70% körüli lokális kontroll várható.

Duypurten-kontraktúra. A betegségben szenvedőknél azok az inak, melyek a tenyér bőrét az alatta fekvő kötőszövetes hárttyához rögzítik, megvastagodnak és megrövidülnek. Mivel ezek kapcsolódnak az ujjak hajlításában részt vevő inakhoz, a rövidülés az ujjak helyzetére is hatással van. Kezelése általában sebészi, parciális vagy radikális fasciectomiával 70% körüli tartós és jó funkcionális eredmény érhető el. Amennyiben ez nem kivitelezhető sugárkezelés (felületi elektronnal) szükséges 15-30 Gy összdózisban (2 Gy/nap) (10,11,12).

Desmoid tumorok. Valószínűleg rokonságban áll más fibromatosus elváltozásokkal, mint pl. a keloiddal. Ismert plantaris és palmaris, valamint nyakon, a medencében, retroperitoneumban megjelenő formája is. Lokálisan invazív, lassan növekvő, fájdalmat okozó, de nem metasztatizáló tumorok, melyeknél a sebészi kimetszés utáni kiújulás aránya 27-57%. 50-60 Gy posztoperatív perkután sugárkezelés esetleg brachyterápiával kiegészítve csökkenti a kiújulási arányt. Ha a radikális eltávolítás nem lehetséges, önmagában a nagy dózisú sugárkezelés is hatásos lehet.

Irodalom

1. Landherr László, Nagykalnai Tamás, Klinkó Tímea Jóindulatú betegségek sugárkezelése. *Magyar Onkológia* 2001.45: 353–358.
2. Jan Willem Leer, Paul van Houtte, Heinrich Seegenschmiedt. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiotherapy and Oncology*, Volume 83, Issue 2, May 2007, Pages 175-177.
3. Paryani SB, Scott WP, Wells JW, et al. The North Florida Pterygium Study Group. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:101-103, 1994.
4. Van den Brenk HAA. Results of prophylactic postoperative irradiation in 1300 cases of pterygium. *AJR Am J Roentgenol* 103:723-732, 1968.
5. Goldie I, Rosengren B, Moberg E, et al. Evaluation of radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 9:311-322, 1970.
6. Plenk HP. Calcifying tendinitis of the shoulder: A critical study of the value of x-ray therapy. *Radiology* 59:384-390, 1952.
7. Austin-Seymour M, Munzenrider JE, Goitein M, et al. Progress in low-LET heavy particle therapy: Intracranial and pericranial tumors and uveal melanomas. *Radiat Res* 5:219-226, 1985.
8. Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, et al. Charged particle irradiation of sacral chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:439-444, 1993.
9. Lo TC, Seckel BR, Salyman FA, Wright KA. Single dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. *Radiother Oncol* 19:267-272, 1990.
10. McFarlane RM, Jamieson WG. Dupuytren's contracture. The management of one hundred patients. *J Bone Joint Surg Am* 180:1095-1125, 1966.
11. Orlando JC, Smith JW, Goulihan D. Dupuytren's contracture: a review of 100 patients. *Br J Plast Surg* 27:211-217, 1974.
12. Keilholz LM, Seegenschmiedt H, Sauer R. Radiotherapy for prevention of disease progression in early stage Dupuytren's contracture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:891-897, 1996.

13. Horváth Á, Fedorcsák I, Kontra G, et al. Agyi laesiok stereotaxiás sugársebészete. Sugárterápiás szemponatok. *Magyar Onkológia* 2:139-145, 1993.
14. Massager N, Regis J, Kondziolka D, et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: preliminary results. *J Neurosurg* 3:102-103, 2000.
15. Noren G, Greitz D, Hirsch A, et al. Gamma knife surgery in acoustic tumors. *Acta Neurochir* 58:104-107, 1994.
16. Prasad D. Vestibular schwannomas: linear accelerator radiosurgery. *J Neurosurg* 1:142-144, 2001.
17. Goffman TE, Dewan R, Arakaki R, et al. Long term endocrinologic efficacy and neurologic safety of post-surgical radiation therapy. *Cancer* 69:271-275, 1992.

15. MODERN SUGÁRTERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

A technikai, technológia fejlődés eredményeképpen az elmúlt évtizedekben robbanásszerű fejlődésen ment át a sugárterápia. A fejlődés mind a teleterápiás, mind a közelterápiás eszközöket, eljárásokat érintette. Ebben a fejezetben rövid összefoglalást adunk a legfontosabb eszközökről, eljárásokról, melyekkel a sugárterápiában dolgozó szakemberek találkozhatnak. Ezek az eszközök, módszerek, eljárások mind egy közös célt szolgálnak: minél pontosabb daganatos céltérfogat-meghatározás mellett minél nagyobb tumorpusztító hatás elérése, a mellékhatások minimalizálása mellett.

A sugárterápiás eljárások evolúciója

A sugárterápiás eljárások fejlődése az 1950-es évektől gyorsult fel igazán. Addig a felületi tumorok kezelése a kilovolt tartományban dolgozó berendezések segítségével megoldott volt, a mélyebben elhelyezkedő elváltozásoknál rotációs technikákkal, illetve kombinált, több irányból adott mezőkkel próbálkoztak a felületi struktúrák (különösen a bőr) dózisterhelésének csökkentése érdekében (1). Az 1950-es években került bevezetésre a kobalt technológia. A kobalt 60-as izotóppal felszerelt berendezések – kobaltágyuk – már képesek voltak millio-voltos tartományban előállítani terápiás sugárnyalábokat. Ez az energiatartomány tovább bővült az 1960-as évektől, amikor is az első nagy energiájú lineáris gyorsítók (LINAC) megjelentek a mindennapi rutinban. A LINAC megjelenésével a felhasználható-választható sugárminőségek is bővültek (foton- és elektronnyalábok).

A besugárzáshoz használt berendezések fejlődése mellett párhuzamosan a képalkotó technikák, a számítástechnikai háttér robbanásszerű fejlődése is hozzájárult a modern sugárterápia hatalmas fejlődéséhez (2).

Az 1970-es 80-as években a besugárzástervezéshez konvencionális röntgen (RTG) információ szolgált alapul. Ekkortól vált világszerte széleskörűen elterjedté a terápiás szimulátorok használata. A konvencionális RTG átvilágító berendezésekkel (melyek beállítási, mozgási, kollimátor stb. paraméterei tökéletesen megfelelték a kobaltágyuk, illetve lineáris gyorsítók fizikai paramétereinek) vizualizálhatóvá váltak a RTG alapú csontos anatómia és a kezeléshez tervezett/használt mezőbeállítások.

Az 1980-as években a computer tomográfia (CT), az 1990-es években a mágneses rezonancia vizsgálatok (MR) elterjedése egy újabb nagy fejlődési lépcsőt jelentettek. A keresztmetszeti képalkotók által szolgáltatott információkat (képi információkat) integrálták a besugárzástervezés folyamatába, így a 2D besugárzástervezés mellett elterjedt a CT információon alapuló 3D tech-

nika is. Ez a fejlődési lépcső lehetővé tette a sugárenergiák, modalitások variálhatósága mellett a konformitás növelését is, lehetővé téve a rizikószervek dózisterhelésének csökkentését. Mivel a keresztmetszeti képalkotókon mind a célterületek, mind a védendő szervek jól láthatóan és definálhatóan körülírhatóvá váltak, logikus lépés volt a nem kezelendő területek védelme is. A kezdetben használt négyzetes, hasáb mezőket kombinálták a szituációnak megfelelő számú koplanaris, illetve esetenként non-koplanaris mezők felhasználásával. Az alacsony olvadáspontú fémekből előállított egyedi blokkok (legelterjedtebb formája a newton fém volt) bevezetése már a mezők formájának alakítását tette lehetővé. Alkalmazásuk azonban időigényes volt, hiszen minden mezőre külön el kellett készíteni, kiönteni és rögzíteni az adott formájú takarást. Az 1990-es évektől kezdtek elterjedni a lineáris gyorsítók fejegységébe telepített motorosan mozgatható fémlapokból álló mezőformáló rendszerek, a multileaf kollimátorok (MLC). Ezekben a kezelési mezőkben tetszőlegesen betolható lemezekkel (leaf-ekkel) lehetett a mezőformákat alakítani. A fejlődés óriási ütemben halad, a kezdeti 10-20-as lemezszámok mára 120-150-re nőttek, lehetővé téve a nagy pontosságú, akár milliméteres nagyságrendű beállítások elérését (napjainkban standard az mMLC-micro multileaf collimator használata).

Napjainkra számos lineáris gyorsító rendelkezik elektronikus mezőellenőrző rendszerrel (EPID - elektronikus portal imaging device). A mezőverifikációs eljárások elterjedése az 1990-es évekre datálható. A 3D-tervezés során a CT információkból digitálisan előállított verifikációs képek készültek (DRR-digitally reconstructed radiograph), melyeken megjelent a csontos anatómiára vetített mezőkép. Mind a konvencionális szimulátorban, mind a lineáris gyorsítókon használt mezőellenőrző rendszereken (akár manuális, akár elektronikus portál rendszerek) előállítható képek összevethetőek a DRR-a ezáltal a mezők helyzete ellenőrizhetővé vált. Napjaink modern lineáris gyorsítóin on-site verifikációs rendszerek találhatóak, az elkészült verifikációs felvétel a berendezés számítógépén fuzionálható a DRR-al és az esetleges módosítások on-site el is végezhetőek (ld. később).

Modern külső sugárterápiás eljárások

IMRT (intenzitás modulált sugárterápia)

A 90-es évek végétől a külső besugárzást végző terápiás gyorsítók jelentős része már MLC-vel (multi leaf collimátor) volt felszerelve. Ezek a berendezések tették lehetővé, hogy gyorsan, a szükséges mezőket egyedileg formálják a betegek részére. Azonban ezeken a mezőkön belül nem adtak lehetőséget további dózis eloszlásbeli különbségek elérésére. Az alapkonceptió szerint abból a konvencionális 3D-sugárterápiás tervezési tapasztalatból adódott, hogy az esetek döntő többségében a felhasznált kezelési mezőknél a terv optimalizálásnál nem reguláris („non uniform”) eloszlásokat igényelt a terv (3,4,5). Az IMRT lényege az, hogy az adott mezőn belüli dóziseloszlást

is meg lehet segítségével változtatni, ezáltal nagyobb mezőn belüli („in field”) dózis gradienseket, jobb dóziseloszlást tudunk elérni (6). A technológia lehetővé teszi az egy időben leadott boost dózisok (konkomittáló vagy szimultán boost) alkalmazását is (7,8,9). A működési elv azon alapszik, hogy az egyes mezőket tetszőleges számú szegmensre (különböző méretű és alakú mezőkre) bontva az adott szegmensek dózisait is lehet változtatni, ezáltal a kezelni kívánt területeken magas, míg az óvni kívánt területeken alacsony dózisértékek elérése válik lehetségessé.

Az IMRT kezelések technikai kivitelezése alapján beszélhetünk step and shoot IMRT-ről, dinamikus IMRT-ről, valamint rotációs IMRT-ről.

A step and shoot technikánál az egyes kezelési mezőket bontják különböző intenzitású részekre. Minden segmentumra külön rááll a gép és azokat egyesével leadja, így érve el az optimális dóziseloszlást a célterületben (10,11). A kezelés alatt az egyes mezők között nincsen sugárleadás (szemben a dinamikus ARC kezeléseknél).

A dinamikus IMRT eljárásnál a mezőn belüli leaf párok folyamatos mozgásával érik el ezt a hatást. Ebben a technológiában az adott kezelési mezőben mozgatják a leafeket, az intenzitás különbséget a mozgatási (egyben takarási) különbségek. A kezelés alatt a gantry mozgása egy vagy több ív mentén történhet, folyamatos sugárleadás mellett, mely során dinamikusan változnak a mezőn belüli intenzitások.

Az IMRT-vel felszerelt gépeknél alapkövetelmény egy úgynevezett invers planning-re képes tervező rendszer megléte, pontos mezőverifikációs eszköz (on-board imaging, EPID), valamint a terv verifikációját lehetővé tevő berendezés is (a tervezés során kiszámított értékek, dóziseloszlások validálásáért felelős mérőeszköz). Az invers planing („visszafelé mutató tervezés”) lényege az, hogy ellentétben a konvencionális 3D tervezéssel, ahol a céltérfogatra állított mezők és dóziselírások alapján elkészült terven látjuk a dózisterheléseket, még a tervezési folyamat elején fogalmazzuk meg a szükséges dóziskritériumokat, és ezek alapján készül el a terv. Tehát ebben az esetben a tervező program addig próbálkozik (iterációs szám), amíg a megadott dózis elvárásoknak leginkább megfelelő terv készül el. Ezt követően a kész tervet verifikálni kell (tényleg úgy néz-e ki a dóziseloszlás, pontosabban tényleg az mérhető-e, ahogyan azt a gép kiszámolta) és csak ezt követően történhet a kezelés. Amint az látható, az IMRT kezelések nagy eszköz, szakember és komoly minőségbiztosítási hátteret igényelnek.

Klinikai felhasználása azokban az indikációkban szükséges, ahol szükség van a 3D-tervezési eljárásokkal nehezen vagy el nem érhető dóziseloszlások, dóziskritériumok elérésére (magas céltérfogat dózis alacsony rizikószerv dózis mellett, speciális konkvá céltérfogatok, nagy számú rizikószerv a céltérfogat környezetében stb. 6). Napjainkban legelterjedtebb alkalmazási területei: fej-nyak tumoros betegek (12,13,14,15), hasi-kismedencei tumorok sugárkezelése (prostata, cervix, pancreas, gyomor) valamint gerinc közeli tumorok sugárkezelése (16,17,18,19). A módszer elterjedése robbanásszerű, 2003-ban az USA-ban készített felmérés szerint a sugárkezelésre kerülő esetek egy harmadában, míg 2005-ben már kétharmadában alkalmazták a módszert (20,21).

Stereotaxiás külső sugárkezelési eljárások

A stereotaxiás sugárkezelési eljárások lényege, hogy egy nagy pontosságú rögzítő-besugárzó rendszer alkalmazásával képesek vagyunk kis területek nagy dózissal történő ellátására úgy, hogy a környező szövetek dózisterhelése kicsi marad. A magas dózisok kiszolgálása egyes területeken (pl. agyi metastasisok sugársebészeti ellátása) a hagyományos sebészeti eljárásokkal egyenértékű terápiás hatást eredményez. A gyakorlatban leginkább a kezelési lokalizáció alapján bonthatjuk csoportokra a stereotaxiás beavatkozásokat:

Intracraniális stereotaxia

Leggyakrabban a központi idegrendszeri elváltozások (agyi metastasisok, recidív meningeomák, acusticus neurinoma) frakcionált (SRT) vagy sugársebészeti (SRS) kezelési modalitása a stereotaxia. Az SRT során több alkalommal kisebb frakció dózisokat szolgáltatnak ki a betegnek. Az SRS során „egy ülésben” (egyetlen kezelési alkalom) kapja meg a szükséges magas dózist a beteg. Alkalmaznak cobalt tüket tartalmazó berendezéseket, (Gammakés-speciális céleszköz, melyben több gömbhéjban elhelyezett cobalt tűk fókuszált energiáját használják a kezeléshez), valamint LINAC-hoz installált eszközöket is. Alapvető követelmény az, hogy a gondos betegrögzítés mellett (speciális stereotaxiás rögzítő rendszerek), megfelelően kisméretű mezők alakjának pontos megformálására (speciális insertek, illetve micro-multi-leaf-collimátor, mMLC) és a dózis pontos leadására legyen képes a rendszer. Természetesen a kezelési folyamat gondos képi ellenőrzése, dozimetriája, valamint minőségbiztosítása elengedhetetlen (lásd gyakorlati részt).

Extracraniális stereotaxia

A koponyaűri beavatkozások mellett használhatóak a stereotaxiás rendszerek ún. extracraniális- beavatkozások elvégzésére is. Fő indikációs körét azok a lokalizációk képviselik, melyek sebészileg nem vagy nehezen hozzáférhetőek (a céltérfogatok ellátása mellett fokozott rizikószervvédelem a cél), vagy nem operábilisak (vagy technikailag inoperábilis betegség, vagy a daganat technikailag operálható lenne, de a beteg általános állapota miatt nem végezhető el a műtét). Ilyenek például a gerincvelő közeli léziók, primer és metastaticus tüdő- és májléziók. Természetesen ezen eljárások további speciális eszközrendszert, inverz tervezést, képi vezérlést, komplex képalkotó hátteret, stereotaxiás rögzítő-fektető, UH-lézer, RTG képvezérlés, stb. igényelnek. Léteznek speciálisan erre a feladatra dedikált robotizált rendszerek is (Cyberknife – lásd gyakorlati részt).

A képvézérelt sugárterápia (IGRT, image guided radiation therapy)

A modern besugárzási eljárások tervező programjai képesek a legbonyolultabb mezőkonfiguráció elkészítésére. A nagy teljesítményű, modern IMRT-vel, akár 120-150 lemezes MLC-vel szerelt LINAC-ok képesek ezen bonyolult tervek leadására, megvalósítására is. A sugárterápia egyik legfontosabb kérdése azonban az, hogy az általunk készített terv vajon tényleg arra a területre

„megy-e”, ahova azt szánjuk. Ismeretes az, hogy a sugárkezelésben részesülő betegek hosszú he-
teken keresztül részesülnek naponta kezelésben. Interfrakcionális (kezelések közötti), valamint az
intrafrakcionális (kezelések alatti) fektetési, elmozdulási hibák (légző mozgás, szervmozgás stb.)
kiküszöbölésére számos eljárást, eszközt fejlesztettek ki. Alapvetően a beteg rögzítését számos
rögzítő rendszer biztosítja, ezekkel ebben a fejezetben nem foglalkozunk.

A mezők helyzetének ellenőrzésének, illetve az információ alapuló korrekciók iránti igény, va-
lamint a terápiás eljárások fejlődése vezetett el a képvezérelt sugárterápia (IGRT) kifejlődéséhez,
napi rutinban történő alkalmazásához. A lényeg az, hogy a valós kezelési pozícióba fekvő beteg-
nél ellenőrizzük a beteg, illetve a célterület helyzetét (portal imaging), ez alapján vagy manuálisan
vagy automatikusan a szükséges korrekciókat végrehajtsuk (off line illetve on-line kontroll). A
mind kifinomultabb eszközök alkalmazása lehetőséget nyit a kezelés alatti beavatkozásra is.

A mezőellenőrzésre legelterjedtebb módszer a „portal imaging”. Lényege az, hogy a kezelési
mezőről a terápiát megelőzően készül képalkotó vizsgálat, amelyen a mező kívánt helyzete vet-
hető össze a valós képpel. Referenciaként a korábban taglalt DRR (digitálisan rekonstruált kép)
szolgál.

- *Portál film*: legegyszerűbben alkalmazható módszer a RTG filmre készített LINAC portál
film. Lényege az, hogy a LINAC energiát felhasználva (előre definiált értékek alapján) egy
RTG filmre készítünk felvételt, melyen a csontos anatómia mellett a mezőnek megfelelő
kép kerül exponálásra.
- *EPID (electronic portal imaging device)*: a portál filmeket felváltó technológia, napjainkban
gold standardnak tekinthető. Lényege, hogy a filmek helyét a LINAC-ba integrált, a gan-
tryvel párhuzamosan elhelyezett fluoroszkópos panel (szilicon flat panel) helyezkedik el.
A felvétel során a képadat elektronikus formában kerül a kontroll számítógépre, ahol az
ugyancsak elektronikusan tárolt DRR-al összevethető. Nagy előnye az, hogy ablakolási le-
hetőséget ad a pontosabb mezőellenőrzéshez, valamint az elmozdítások pontosan lemér-
hetővé válnak. Lehetőség nyílik használatával az ún. „on line” beállításokra (a szükséges el-
mozdításokat a beállítást követően távirányítással azonnal elvégezhetjük). Tekintettel arra,
hogy a LINAC energiáit használja (megavoltos nagyságrend) MV portal imaging-nek hívják.
- *KV imaging*: a modern LINAC-okat felszerelik egy kiegészítő C karral. Ezek KV-os tartomány-
ban dolgozó átvilágítók képesek a beteg körül elforogva készíteni sorozatfelvételeket, ez-
által pontos 3D információt szolgáltatni a verifikációs folyamathoz. Másik lehetőség 3D
információ nyerésére az „in room CT” használata. Lényege az, hogy a LINAC helyiségbe egy
CT-berendezés is installálva van, melyen az elvégzett kontrollal (CT-vizsgálat a kezelési po-
zícióban) a mezőbeállítások ellenőrzése lehetővé válik.
- A „cone beam” CT-berendezések a KV-os on line mezőverifikáció új generációját képvisel-
lik. A LINAC-hoz installált berendezés egy körív mentén elforogva készít KV-os verifikációs
vizsgálatot. Ez gyors, pontos, nagy felbontású 3D képrekonstrukciót tesz lehetővé. Óriási
jelentősége abban van, hogy a technika alkalmazásával lehetővé válik a csontos struktúrák
mellett a lágyrészek pontos ábrázolása is, ezzel növelve az elérhető pontosságot.

Egyre inkább elterjedő terápiás modalitás a tomoterápia. Lényege az, hogy egy körben
forgó gantrybe van építve LINAC és a CT-berendezés is, mely gyors és nagyon pontos
mezőellenőrzést, beállítást, on-line verifikációt tesz lehetővé.

- *ART (adaptív sugárterápia)*: a mezőellenőrzés mellett használatosak az adaptív képvezérelt
sugárkezelési eljárások is. Lényegében arról van szó, hogy a kezelések folyamán igyekszünk
az adott anatómiai szituációhoz viszonyítani a tumor méretének, kiterjedésének változását,
és ha lehetőség van rá, csökkentjük a rizikószervek dózisterhelését. Több formája ismert,
a legegyszerűbb eljárás lényege az, hogy egy betegnél több előre elkészített tervet alkal-
mazunk a napi szituációnak megfelelően (pl. a kezelés előtt más és más hólyagtelítettség
lehet, az adott napi esetre megfelelő tervet alkalmazunk).

Ezek a technológiák folyamatos fejlődést mutatnak, alkalmazási területük folyamatosan bővül,
használatukra még nincsenek nagy esetszámú vizsgálati eredmények.

A modern képalkotás szerepe a sugárterápiás tervezésben

A 3D-alapú konvencionális besugárzás tervezés CT-MR-UH információn alapul. A képalkotó el-
járások fejlődése új távlatokat nyitott meg a tervezési-kezelési folyamatokban. A modern sugár-
terápiában ezt a 3M elvként (morfológia, mozgás, molekuláris leképezés) fogalmazták meg.

A morfológia (morphology): az ultrahang, CT-, valamint MR-vizsgálatok használata lehetővé teszi a
tumor kiterjedésének pontos leírását, az ún. GTV (gross tumor volume) definiálását. A GTV jelenti
azt a látható tumort, amely az adott 3D képalkotón leírható, vizualizálható. Emellett a klinikum
számára szükséges a CTV (clinical target volume) definiálása is. A CTV jelenti a látható tumor mel-
lett a mikroszkópos tumorterjedésnek megfelelő területet. A napjainkban használt képalkotók
felbontása nem teszi lehetővé ennek a mikroszkópos terjedésnek pontos leírását, azonban a jö-
vőben a technika fejlődésével (magas felbontású PET-CT, SPECT, 3-7 Tesla térerejű MRI) lehetővé
válhat a GTV-CTV pontosabb definiálása.

A mozgás (movement): a mozgásból adódó eltérések vizsgálatára, kiküszöbölésére több lehetőség
van. 4D CT, illetve dinamikus MR-vizsgálatokkal láthatóvá tehető a tumor valós mozgása, ezt a
pontos információt integrálhatjuk a tervezési folyamatba. Ennél pontosabb a kezelést közvetle-
nül megelőző eljárások egész sorát használjuk-használhatjuk: LINAC-hoz installált RTG film, illetve
fluoroszkópiás eszközök, „in-room CT” berendezések, MV-KV energiatartományú „on-board ima-
ging” berendezések, a LINAC-ba integrált CT-berendezések (tomoterápia).

7., 8., 9. videó: Tüdőtumor dinamikus MR alapú mozgásvizsgálata 3 síkban:

http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_7.avi

http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_8.avi

http://www.etkkaposvar.hu/documents/video_9.avi

A molekuláris leképezés (*molecular profiling*): a hagyományos képalkotó eljárások mellett napjainkra megismert tény az, hogy a tumor nem egy homogén tömeg, melynek minden része azonos tulajdonságokkal rendelkezik, hanem rendkívül összetett rendszer. A biológiai viselkedést, szerkezetet befolyásolja a hypoxia (rendkívül fontos tényező, mivel a hypoxiás területek sugárérzékenysége kicsi), az eltérő celluláris aktivitás, az eltérő apoptotikus aktivitás, angiogenezis, neoangiogenezis stb. A 3D molekuláris képalkotás fejlődésével (PET, PET-CT, PET-MR, fMRI, MR spektroszkópia) új lehetőségek nyílnak a funkcionális képi információk integrálására a sugárkezelési folyamatokba. Lehetővé válik a (BTV-bPTV biological target volume – biological planning target volume) bevezetése, mellyel az eltérő sugárérzékenységű subvolumenek megjelenítése a tumoron belül, következményesen ezek fokális eltérő dózisu kezelése válik lehetővé („biological-adaptive radiotherapy”).

Modern brachyterápiás eljárások

Konvencionálisan a közelterápiás eljárások RTG-átvilágítás mellett a behelyezett eszközök, valamint a RTG anatómia viszonya alapján történt számításokra támaszkodva történtek. Napjainkban a közelterápiában is komoly technikai-technológiai előrelépés tapasztalható. A képalkotó eszközök széles spektrumát alkalmazzák az eljárások pontos elvégzése (MR-vezérelt eszközebeültetések – prostata brachyterápia), tervezése (UH-vezérelt, CT-, MR-vezérelt eljárások), valamint kontrollja céljából. Természetesen a képi információk fúziójával (pl MR-CT-PET) további információk alkalmazására nyílik lehetőség.

UH szerepe a modern brachyterápiában: az ultrahang lehetőséget ad légyszöveti struktúrák leírására, a behelyezett katéterek, eszközök pozíciójának ellenőrzésére. Legelterjedtebb alkalmazási területe a prostata brachyterápia, mely során a rectumba helyezett UH transducer pontos szervi leírást, valamint a behelyezett tűk-seedek pozíciójáról pontos információt ad. Nagyon fontos, hogy realtime leképezést tesz lehetővé, könnyen hozzáférhető és relatív olcsó technikáról van szó.

CT szerepe a modern sugárterápiában: a külső besugárzási eljárásokhoz hasonlóan a brachyterápiás 3D tervezés is történhet CT információ alapján.

MR szerepe a modern sugárterápiában: az MR alapú tervezés a brachyterápiában egyre nagyobb teret nyer. Az MR információk használata lehetőséget ad a légyszövetek pontos feltérképezésére (daganatkiterjedés, védendő szervek), valamint akár MR-alapú intervenciós beavatkozásokra is. Főként a nőgyógyászati valamint prostatatumorok brachyterápiás kezeléseiben használatos modalitás.

Irodalom

1. Webb S. *The physics of Three-dimensional Therapy: Conformal therapy, Radiosurgery and Treatment Planning*. 1993. Institute of Physics, Bristol.
2. Bernier J., Hall E.J., and Giaccia A. Radiation Oncology: A century of achievements. *Nat Rev Cancer*. 2004. (4);737-747.
3. Brahme A., Ross J.E., and Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol* 1992. (27);1221-1229.
4. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiotherapy techniques. *Radiother Oncol*. 1988. (12);129-140.
5. Cormack A.M. A problem in rotation therapy with x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987. (13);623-630.
6. IMRTCWG. NCI IMRT Collaborative Working Group: intensity modulated radiation therapy: Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001.(51);880-914.
7. Brahme A. and Árgen A.K. Optimal dose distribution for irradiation of heterogenous tumors. *Acta Oncol*. 1999.(26);377-385.
8. Mackie T.R., Oliveria G.H., Kapatoes J. et al. Helical tomotherapy. 2003. In *Intensity Modulated Radiation Therapy: The state of the Art*, Palta J. and Mackie T.R.;274-284.
9. Weeks K.J., Arora V.R., Leopold K.A., et al. Clinical use of concomitant boost technique using a gypsum compensator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994.(30);693-698.
10. Bortfield T.R., Kahler D.L., Waldron T.J. and Boyer A.L. X-ray field compensation with multileaf collimator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994.(28);723-730.
11. Siochi R.A.C. Minimizing static intensity modulation delivery time using an intensity solid paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999.(43);671-680.
12. Claus F., Boterberg T., Ost P and DeNeve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiother Oncol*. 2002.(64);205-208.
13. Lee N., Xia P., Quivey J.M., Sultanem K, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002.(53);12-22.
14. Chao K.S.C., Wippold F.J., Ozyigit G., Tran B.N., and Dempsey J.F. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002.(53);1174-1184.
15. Chao K.S.C., Ozyigit G., Tran B.N., et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003.(55);312-321.
16. Bucci M.K., Bevan A., and Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005. (55);117-134.
17. Donovan E.M., Bleakley N., Evans P.M., et al. Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy. *Br J Radiol*. 2002.(75);967-973.
18. Donovan E.M., Bleakley N., Denholm E., et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007. (82);254-264.
19. Jabbari S., Kim H.M., Feng M., et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity modulated radiotherapy on standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005.(63);725-731.

20. Mell L.K., Roeske J.C., and Mundt A.J. A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States. *Cancer*. 2003.(98);204-211.
21. Mell L.K.,Mehorta A.K., and Mundt A.J. Intensity-modulated radiation therapy use in the United States 2004. *Cancer*. 2005.(104);1296-1303.

II. SUGÁRTERÁPIA-GYAKORLAT

16. BEVEZETÉS

A modern sugárterápia összetett nagy figyelmet és szakértelmet igénylő munkafolyamatokat felölelő diszciplína. Fontos hangsúlyozni, hogy a sikeres és biztonságos betegkezelés team munka eredménye, melyben a radiográfusok rendkívül fontos szerepet töltenek be. A jegyzet gyakorlati fejezetében egy általános szempontrendszer szerint tárgyaljuk a kezelést megelőzően, a kezelés alatt, illetve az azzal összefüggésben felmerülő tevékenységeket.

Az adminisztrációs feladatok, a betegfektetési, tervezési protokollok, a kezelési és minőségellenőrzési protokollokon keresztül mutatjuk be a modern kezelési folyamatokat. Természetesen az egyes intézmények, kórházak rendszerei különbözhetnek egymástól, de alapjaiban a módszerek azonosak. A következő témacsoportokat tárgyaljuk:

- Betegadminisztráció, rendszerek-adminisztrációs folyamatok
- Betegfektetés, betegpozicionálás, maszkolás
- Tervezéses CT-vizsgálatok, protokollok
- Szimuláció (előszimuláció, végszimuláció, virtuális szimuláció)
- Kezelési eljárások
- Dozimetria alapjai
- Mezőellenőrzési eljárások
- Speciális technikák

17. A SUGÁRTERÁPIÁS KEZELÉSRE KERÜLŐ BETEG ADMINISZTRÁCIÓJÁNAK FOLYAMATA, BETEGADMINISZTRÁCIÓS RENDSZEREK

Mint minden egészségügyi tevékenység során, a sugárterápiában részesülő betegeknél is alapvetően fontos a pontos, mindenre kiterjedő adminisztrációs tevékenység. Ez magában foglalja az első betegmegjelenéstől számítva a kezelések adminisztrációján át a későbbi betegkövetéssel kapcsolatos dokumentumok kezelését. Ebben a fejezetben áttekintést kívánunk nyújtani e tevékenységekről a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum Onkoradiológiai Intézetében használt modellen keresztül. Természetesen hangsúlyozni kell, hogy egyes intézetek rendszerei más elemeket tartalmazhatnak, de az elv lényegében közös.

A beteg első megjelenése

A sugárkezelésre érkező beteg a regisztrációs pultnál jelentkezik. Ideális esetben a kezeléshez szükséges dokumentációk (szakorvosi beutaló, korábbi kezelésekről szóló kórtörténeti dokumentáció, képalkotó vizsgálatok eredményei stb.) rendelkezésre állnak. A beteg személyes adatait (név, lakcím, születési dátum, TAJ-szám, telefonszám stb.) rögzíteni kell az adminisztrációs rendszerben. Minden beteg a legszükségesebb adatokat tartalmazó regisztrációs kártyát kap. A regisztrációs kártyán a beteg személyes adatai (név, születési név, anyja neve születési dátum, TAJ-szám és lakcím), a kezeléshez szükséges azonosító száma, valamint a BNO-kód (kódok) és a kezelőorvos szerepelnek.

Az ambulancián történik a beteg felvétele, itt kerülnek rögzítésre a szakmai adatok (TNM, szövettani morfológia, terápiás terv stb.). Itt történik meg a beteg beutalóval történő ellátása a tervezési CT-hez, melyen szerepel az adott régióra vonatkozó fektetési, maszkolási utasítás is (lásd később). A tervezési, szimulálási dokumentációt a vonatkozó fejezetekben tárgyaljuk. Nagyon fontos, hogy a betegfelvétel során megtörténik a beteg tájékoztatása is, a páciensek tájékoztató, beleegyező nyilatkozatokat kapnak.

Szimuláció adminisztrációja

A szimulálásra érkező beteget (legyen az előszimulálás konvencionális szimulátorban, vagy CT-szimulálás) az adott munkaállomáson regisztrálni kell. A személyes adatok egyeztetése és re-

gisztrálása mellett az adott régióra jellemző betegfektetési, maszkolási utasításokat tartalmazó szimulációs nyomtatványt is rögzíteni szükséges. A pozicionálás, maszkrögzítés elvégzése után pontosan regisztrálni kell a felhasznált eszközöket, kiegészítőket (a későbbi reprodukálhatóság érdekében), valamint a fektetésről fotódokumentációt kell készíteni, melyet a beteg kórlapjában kell elhelyezni (ez történhet elektronikusan is, ha a rendszervezélő rendszer erre lehetőséget ad). A beállítási adatokat digitálisan (ha szükséges papír alapon is) rögzíteni kell a vezérlő rendszerben.

A végszimulálás során az elkészült besugárzási paraméterek beállítása, rögzítése után azokat digitálisan és a kórlapban írásban is regisztrálni szükséges (asztalpozíció, gantry állás, mezőméretek stb.). Ezeket az adatokat ellenőrzést követően továbbítani kell a LINAC rendszerére. Virtuális szimuláció esetén ez a lépés kimarad, értelemszerűen a LINAC-on kell a szükséges adminisztrációt elvégezni (lásd később).

Az első sugárkezelés adminisztrálása

Az első kezelés esetében az adminisztráció két részből áll. Az adminisztráció első részeként a kórlap kerül kitöltésre a sugárterápiás tervnek megfelelően. A kórlapban rögzítésre kerülnek az egyes terápiás mezők adatai: a mező száma, a sugárnyaláb energiája, a mező mérete, a fókuszbőr távolság, a gantry állása, a kollimátor állása, az asztal állása, a megadott mezőre vonatkozó monitoregység és a hozzá tartozó dózis (amennyiben ez a szimulátorban nem történt meg). A kórlap kitöltése után nyomtatásra kerül egy ún. „Decursus-lap”, melynek fejlécén szerepelnek a beteg adatai. Ezen a lapon vezeti a kezelőorvos a beteggel történt találkozásokat, esetleges panaszait, és hogy a panaszokra milyen szupportív szereket adott vagy ajánlott. Természetesen ha lehetőség van rá, a decursus lapot elektronikusan is lehet vezetni, amennyiben megoldott az adott adminisztrációs rendszerben. Ellenőrizni kell még, hogy a kezelés megkezdéséhez szükséges beleegyező nyilatkozatot leadta-e a beteg és aláírásával elfogadta-e kezelést.

A kezelés végeztével kerül sor az adminisztráció második felére. A kórlapban rögzítésre kerül a leadott napi dózis, a kezelő asszisztens aláírásával, valamint bejegyzésre kerül, a portál-verifikációs felvétel elkészülése előtt mért fókuszbőr távolság (SSD: skin-source distance). (Ha a kezelés paramétereinek ellenőrzése során bárminemű probléma adódott, akkor azt a kórlapban jelölni kell.) Az adminisztráció során szükséges lehet úgynevezett etikett-címke nyomtatása is, mely az elkészült felvétellel kerül felragasztásra (ez akkor fontos, ha az adott rendszerben nem áll rendelkezésre EPID). A címke tartalmazza a beteg nevét és születési dátumát, a felvétel elkészülésének dátumát (az aznapi dátumot), a gantry-, kollimátor- és az asztalállást, majd felragasztásra kerül a megfelelő felvételen (felvételeken). EPID hozzáférés esetén a rendszerből a beteghez tudjuk rendelni ezeket az információkat, melyeket az tárol is. Az adminisztráció végén a vezérlőrendszerből kinyomtatásra kerül a beteg dózislapja. Végül a kórlap a felvételekkel együtt a fizikusokhoz kerül ellenőrzésre (természetesen ez az ellenőrző folyamat intézetenként más és más lehet, a lényeg a több lépcsőben elvégzett ellenőrző folyamat).

A már kezelés alatt álló betegek sugárkezelése

A beteg érkezéskor a recepcióban bejelentkezik a regisztrációs kártya segítségével, ahol rögzítésre kerülnek a beteg adatait, érkezésének időpontja és módja. A beteg érkezhet ambulánsan saját gépkocsival, vagy betegszállító járművel szintén ambulánsan, vagy pedig kórházi osztályról fekvőbetegként. Ezen adatok segítségével a betegadminisztrációs rendszerben felvételre kerül a páciens. Ezután jelentkezik a beteg a sugárkezelésen, ahol leadja a regisztrációs lapot, mely lap segítségével ellenőrizni kell a beteg kórlapjában szereplő adatokat, azonosító számot. A behívás történhet név, sorszám alapján, illetve személyesen vagy automata segítségével.

A kezelésre a betegek behívása lehetőség szerint előjegyzés alapján, vagy érkezési sorrendben történik (lehetőség szerint természetesen a betegek állapota, a kezeléseik sürgősségi mivolta felülírhatja ezt a szabályt).

A regisztrációs kártya leadását követően a sugárterápiás asszisztens előveszi a kezelésre érkezett beteg kórlapját. Amikor sorra kerül, a páciens az öltözőfülkébe behívásra kerül, ahol előkészülhet a kezeléshez. A sugárterápiás asszisztens megkeresi a beteglistából a behívott beteget, akit kereshet név szerint, vagy az adminisztrációs rendszerben rögzített ID-szám szerint (ID-szám: melyet akkor kap a beteg, amikor felvételre kerül) és azonosíthatja a beteget a születési dátummal is. Mindig több paramétert használunk esetleges betegcsere elkerülése végett!

A kezelés végén a beteg zárójelentést kap, melyet mind írott mind elektronikus formában rögzíteni kell. A kórlapba a beteg által aláírt példányt kell csatolni.

Kontroll vizsgálatok adminisztrációs tevékenysége

A betegek a kezelést követően meghatározott időközönként kontrollvizsgálatokra kell, hogy megjelenjenek. Ideális esetben, vagy telefonos egyeztetés alapján kért, vagy a korábbi megjelenés során megadott időpontra érkezik a beteg. Ebben az esetben az előjegyzési rendszerben már szerepelnek adatai. A beteg érkezéskor a regisztrációs kártya segítségével recepcióban bejelentkezik a, ahol rögzítésre kerülnek a beteg adatait, érkezésének időpontja és módja. Az adminisztrációs rendszerben visszatérő vizsgálatként történik rögzítése. Az ambuláns vizsgálat során a kezelés után keletkezett klinikai információk rögzítése, esetleges beutalók adminisztrálása történik meg. Fontos az előjegyzési rendszerekben történő adatrögzítés elvégzése, valamint a következő kontrollidőpontok megadása is.

18. KEZELÉS ELŐKÉSZÍTÉSE, 2D, 3D SUGÁRTERVEZÉS FOLYAMATA. ELŐSZIMULÁLÁS, VÉGSZIMULÁLÁS. BETEGFEKTETÉS. MASZKOLÁS, TERVEZÉSES CT-VIZSGÁLATOK

A modern besugárzástervezés folyamata rendkívül dinamikus fejlődésen ment át az elmúlt évtizedekben. Napjainkban a sugárterápiás eszközök, centrumok a kezeléseket nagy hányadát CT alapú 3D besugárzástervezéssel végzik. Ebben a fejezetben a kezelés elkezdéséhez szükséges munkafolyamatokat foglaltuk össze.

A 2D alapú besugárzás tervezés eszközei, folyamata

A 2D alapú besugárzás során a besugárzási tervet egy vagy kétirányú RTG-képkalkotás – esetleg egy tervezési CT fősíkjá – alapján készítjük el. Napjainkban ezt az eljárást főleg akut, tüneti kezeléseknél alkalmazzuk. Az eljáráshoz használt alapvető képkalkotó eszköz a **terápiás szimulátor**. A **sugárterápiás** centrumokban alkalmazott szimulátorok lényegében a terápiás gép minden beállítási lehetőségére képes és annak geometriájával megegyező RTG átvilágító berendezések, melyek fluoroszkópiás vizsgálatokra, valamint RTG-felvételek készítésére is alkalmasak. A kollimátor rendszere képessé teszi a terápiás távolságból téglalap alakú besugárzási mezők szimulálására, illetve az átvilágítás során a mezőhatárok megmutatására. Így az egyes besugárzási mezőket a csontos struktúrához való elhelyezkedésük alapján meg lehet határozni, az adott mező bőrre vetülését körberajzolva akár aznap kezelésben lehet részesíteni a beteget. Másik fontos feladata a komplex tervezés részeként az isocenter pontos meghatározása. Az átvilágítási vetület könnyen összehasonlíthatóvá válik a tervezőrendszer által képezett vetülettel, így módon a terápiás eszközön már nagy biztonsággal állítható be a kezeléshez a beteg. Attól függően, hogy kobaltgálynál vagy gyorsítón történik a kezelés, lehetőség van a forrás-isocenter távolságát eszerint 80 vagy 100 cm között változtatni.

A terápiás szimulátor a következő feltételeknek kell, hogy megfeleljen:

- a szimulátor gantry, illetve kollimátor beállításai megfelelnek a terápiás LINAC beállításával, paramétereivel

- a szimulátor asztal beállításai megfelelnek a LINAC kezelőasztal beállításával (síkfelület, azonos indexálás az esetlegesen meglévő fektető rendszerekhez, azonos elmozdulás)
- a szimulátor lézerjelei megegyeznek a LINAC lézerjeleivel
- a szimulátorban beállított és rögzített mezőméretek, asztalbeállítások a LINAC vezérlő számítógépbe továbbíthatóak.

2D besugárzás tervezés során a leadott monitoregységek számát a szimulátoron beállított mezőméret és a gócmélység alapján végzik. Lehetőség van egy ún. direkt mező, illetve több, izocentrikus mező (egymással szembeállított pl. 0-180 fokos Gantry állással) beállítására is.

A beteg immobilizálása az alábbiakban ismertetett módon történik.

A 3D alapú besugárzástervezés eszközei, folyamata

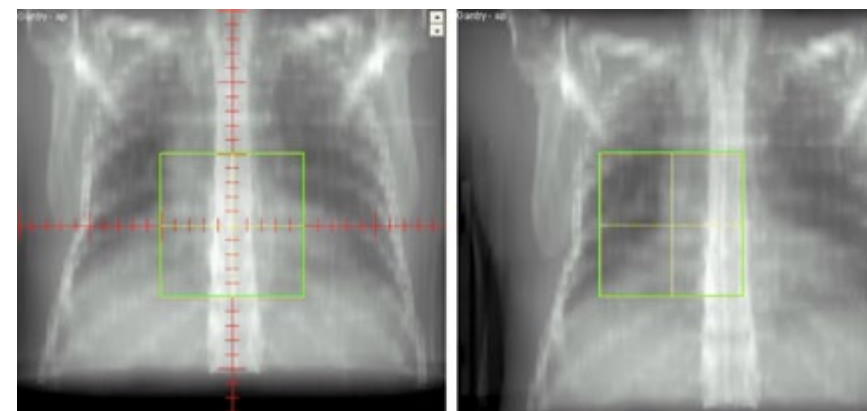
Napjainkra a sugárkezelésre kerülő betegek döntő többsége CT információn alapuló 3D besugárzástervezés alapján részesül kezelésben.

A konvencionális 3D alapú besugárzástervezés lépései a következők:

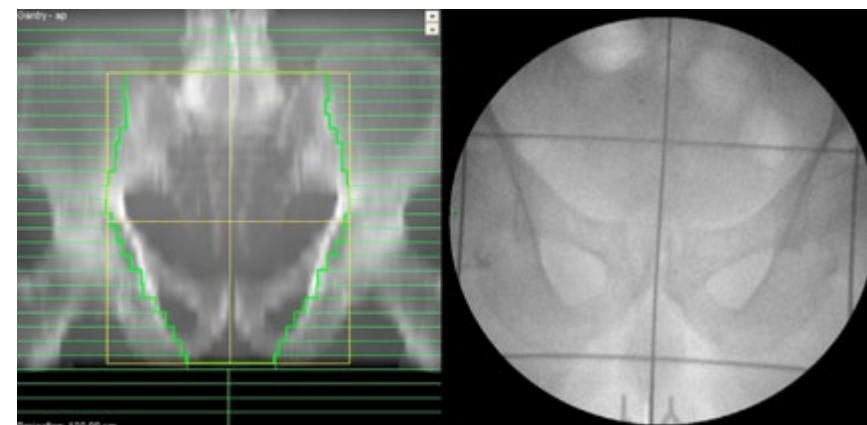
- **Elő- vagy CT-szimulálás:** magában foglalja a beteg terápiás pozícióba történő lefektetését, ebben a pozícióban történő CT-vizsgálatát, a lézerpozicionáló beteg bőrén történő 3 irányú vetületének markerekkel történő feljelölését vagy magának a végleges izocenternek a beszúrását. A szimulációt a rendelkezésre álló immobilizációs eszközökkel kidolgozott intézeti protokoll alapján végezzük. **A tervezéses CT-vizsgálat** a céltérfogatok és rizikószervek beajzolásához valamint a besugárzástervezéshez szükséges 3D képi és denzitás információkat szolgáltatja. A tervezéshez használt CT-berendezésnek rendelkeznie kell alinearís gyorsítóval (LINAC-al) és a terápiás szimulátorral **megegyező** lézerpozicionáló rendszerrel, egyenes asztallal (speciális asztal, illetve betét), valamint a kezelésekhöz használt pozicionáló-indexáló rendszerekkel. A speciálisan besugárzástervezéshez készített CT-berendezések apertúrája nagyobb, lehetőséget adva a fektető, pozicionáló rendszerek korlátozás nélküli használatára. A tervezéses CT-vizsgálatok többnyire natívan készülnek, bár egyes lokalizációkban (pl. fej-nyak) az elvi lehetőség megvan a kontrasztos képek direkt vagy indirekt azaz képi fúzió útján történő felhasználására. A képi információ DICOM formátumban kerül a tervezőrendszerre.
- **Kontúrozás:** a kontúrozás során definiálásra kerülnek a céltérfogatok, valamint a védendő szervek.
- **Besugárzástervezés:** a kontúrozás során definiált célterületek ellátása mellett a rizikószervek védelme a feladat. Általában több mezős, izocentrikus tervek készülnek, a mezők alakja formálható (multileaf kollimátorok segítségével), ékek, szűrők alkalmazhatóak. A kész terv alapján digitálisan rekonstruált képek készülnek (DRR), melyen a csontos anatómiára vetítve látszanak

a besugárzási mezők. A mezőbeállítások, valamint az izocenter elmozdítási adatai digitális, illetve manuális úton kerülnek vissza a szimulátorba.

- **Végsszimulálás:** a végsszimulálás során a beteget a tervezési folyamatban meghatározott izocenterbe mozdítják, a RTG-átvilágító képét összevetve a DRR-al történik a mezők ellenőrzése. Amennyiben modern képi verifikációs eszközök rendelkezésre állnak, a beteg izocenterbe történő elmozgatása történhet közvetlenül a lineáris gyorsítónál is (virtuális szimuláció). Az izocenterbe mozgatott páciens bőrére a lézerjeleknek megfelelő jelölések (tinta, tetoválás stb.) kerülnek. Amennyiben a beteg maszkrogzítással rendelkezik, a jelöléseket a maszkon ragasztjuk át.



18.1. ábra: Végsszimulálás során a kiindulási izocenter (bal oldali ábra) elmozdítása történik a kezelési (valós) izocenterbe (jobb oldali ábra)



18.2. ábra: A tervezés során elkészült DRR (bal oldali ábra) és a szimulációs felvétel összevetése (jobb oldali ábra)

Betegfektetés, maszkolás általános szempontok

A 3D alapú kezelések során az esetek döntő többségében frakcionált kezelés történik. Ez azt jelenti, hogy a betegek akár több héten keresztül érkeznek minden nap kezelésre. A beállítási pontatlanságok csökkentésére széles körben elterjedtek az úgynevezett indexált, kereskedelmi forgalomban kapható, dedikált fektető-pozicionáló rendszerek. Számos gyártó terméke elérhető, a továbbiakban a legfontosabb közös jellemzőit soroljuk fel:

- Indexált (azaz a rajta elhelyezett betegrögzítő eszköz), sugáráteresztő (legtöbbször karbon alapú) asztallemek (couch)
- Termoplasztikus (hőre lágyuló) műanyag maszkrendszerek (speciálisan régióknak megfelelő kialakítással, a couchoz fixen-reprodukálhatóan rögzíthetőek)
- Indexált, standard fejtartók, kartartók, térd-boka támaszok (reprodukálhatóan beállíthatók)
- Koponya-fej-nyak-mellkasi-hasi-végtagi alátétek
- Egyéb járulékos elemek (bellyboard, speciális mamma rendszer)

Természetesen minden rendszer saját specifikációkkal rendelkezik, a közös bennük a pontos, reprodukálható betegrögzítés biztosítása. Napjainkra már a modern 3D-kezelések elengedhetetlen kiegészítő elemei. A kezelés előkészítése során, mint arra az adminisztrációval foglalkozó fejezetben kitértünk, a felhasznált eszközöket pontosan kell rögzíteni (mind leírás, mind fotódokumentáció formájában) a későbbi pontos reprodukálhatóság érdekében.

Tervezéses CT-protokollok

Általános szempontok

A tervezési folyamatok alapja a tervezéses CT-vizsgálat. Az itt készített képanyag alapján történik meg a betegnél a céltérfogatok definiálása, valamint a rizikószervek meghatározása a tervezési folyamathoz. A tervezéses CT-hez használhatunk diagnosztikai berendezést vagy dedikált CT-szimulátort. Ha diagnosztikai intézet CT-jét használjuk, a berendezést alkalmassá kell tenni a tervezési CT-vizsgálatok elkészítéséhez (a gyorsítóval megegyező pozicionáló rendszer, egyenes asztallap, egységes lézerrendszer stb.). Az elkészült sorozatot ezt követően a tervezőrendszerbe exportáljuk.

Az intézeti CT-szimulátor nagy előnye, hogy mindig rendelkezésre áll (nem kell gépidőre várni, a vizsgálat helyben elvégezhető stb.), saját intézeti asszisztenseink dolgoznak rajta, valamint sok esetben nagyobb csőnyílással (aperturával) rendelkezik, mely lehetővé teszi a fektetőrendszerek kényelmes és korlátozásoktól mentes felhasználását (pl. breastboard használata). A CT-szimulátor névjegyve viszont az, hogy CT leképezése mellett alkalmas magára a szimulálásra is (virtuális szimuláció).

Ez azt jelenti, hogy a kezelő felületen az egyszerű axiális szeletek mellett, a tér minden irányára kiterjedő, a céltérfogat és rizikószervek teljes 3D információját nyújtó képi rekonstrukció-válik lehetővé. A CT-adatokból a konvencionális szimulátorhoz hasonló beam's eyeview-k/DRR-ek generálhatók, az izocenter, egyszerű mezőelrendezések (pl. emlő tangenciális mezők, palliatív kezelések: pl. teljes koponya opponáló mezők) azonnal, helyben beszúrhatók. Még ha a virtuális izocenter helyét a végleges tervezéskor változtatni is kell, az elmozdítás minimális. Természetesen a céltérfogat és rizikószervek berajzolása ezen az egy munkállomáson elérhető.

Ezért nem véletlen, hogy a konvencionális szimulátorok helyét egyre több intézetben a CT-leképezést, céltérfogatdefiniációt és szimulációt egy munkaállomásra tömörítő CT-szimulátorok veszik át.

A tervezéses CT-vizsgálatokról általánosságban a következő szempontokat kell megemlítenünk:

- Többnyire natív vizsgálatot készítünk (bizonyos lokalizációkban kontrasztos felvétel is használható, pl. fej-nyak).
- Vízszintes szivacsmatracnak kell lenni a CT-vizsgálóasztalon.
- A vizsgálat régiója (range) és szelet vastagsága a radioterápiás protokoll szerint kerül kijelölésre.
- A vizsgálatot mindig 0 fokos gantry szögállásban kell elvégezni.
- A CT-vizsgálati zoom értéket mindig úgy kell beállítani, hogy a teljes testkörfogat céltérfogat és a rizikószervek teljes térfogata látható legyen a felvételeken. (Ha ez nem kivitelezhető, minimum 2 markernek látszani kell és ott legyen látható a bőrfelszín, ahol a tumorlokalizáció van, illetve ahol a kezelés során a várható sugárbelépési pontok lesznek. Szükség esetén fizikussal meg kell beszélni.)



18.3. ábra: CT-szimulátor

- A vizsgálatokat légzésvezérlés nélkül kell végezni.
- A vizsgálatot megelőzően AP v. oldal irányú topogram készül.
- Az adott intézetnek rendelkeznie kell egy, minden vizsgálati régiót lefedő tervezési protokollal.
- A valódi izocenter vagy referenciapont – melyből a tervezés során eltolással képezzük a valódi izocentert – helyét a terápias gépnél használatos lézerpontokkal megegyező, a beteg bőrére vagy a maszkra 3 síkban vetülő (jobb-bal, fej-láb, antero-posterior) geometriai lézernyalábokkalközelítjük. A referenciapont helyét úgy választjuk meg, hogy az a kezelési régiót minél jobban reprezentálja, ha lehet, minél közelebb essen a leendő izocenterhez, így a végszimuláció során és/vagy a terápias készüléknél nem kell a beteget hosszan eltolni. CT-szimulációkor az izocentert közvetlenül beszúrhatjuk. A lézerek referenciapont/izocenter síkjába eső metszéspontjaira, 1-1 fémmarkert teszünk. Az így felhelyezett 3 fémmarker tehát a tervezési CT-n ideális esetben egy szeletbe esik, egyszersmind reprezentálva a majdani izocenter képzéséhez szükséges referenciasíkot vagy magát az izocentert. Az elkészült CT-sorozaton ellenőrizni kell vizsgálati paramétereket, illetve a CT-markerek elhelyezkedését.
- A tervezéses CT-vizsgálatok regisztrálásánál mindig szerepelni kell, hogy a vizsgálat tervezéses vizsgálat volt az egyéb rutin paraméterek mellett.
- Ahol csak lehet, a műtéti hegeket dróttal jelöljük (emlőtumorok, bőrtumorok stb.).
- A szeletvastagság minimálisan 5 mm kell, hogy legyen.

A vizsgálatot követően az asszisztens a betegnek a sugárterápiás kezelésről tájékoztatót ad, ráírja a kezelőorvosa nevét, megkéri, hogy olvassa el, ha kérdése van vele kapcsolatban, azt tegye fel és fölhívja figyelmét, hogy a tájékoztató végén lévő beleegyezési nyilatkozatot a kezelés előtt aláírva vissza kell adnia, de a kezeléssel kapcsolatos bármely problémájával fordulhat orvosához.

A beteggel meg kell beszélni, hogy legközelebb mikor és hova kell jönnie (diagnosztikai vizsgálat, reszimuláció).

19. BETEGFEKTETÉSI ÉS TERVEZÉSES CT-VIZSGÁLATI PROTOKOLL RÉGIÓNKÉNT

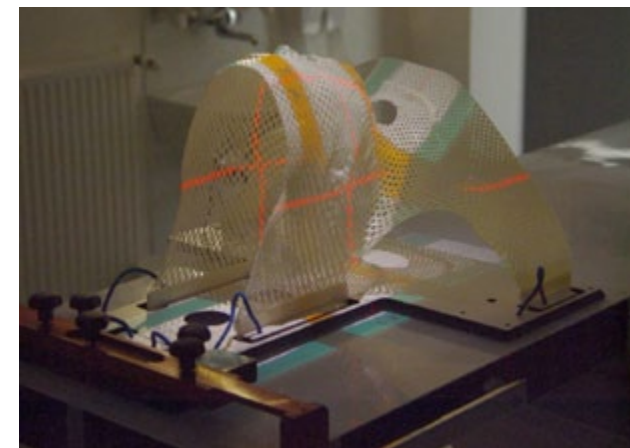
Koponya maszkolása, tervezéses CT-vizsgálata

A koponya sugárkezeléséhez koponyarögzítő maszkot alkalmazunk. A beteg hanyatt fekszik, feje alatt koponya maszktartó. A maszktartón a beteg kényelmi viszonyainak megfelelő típusú fejaláték vannak. Amennyiben lehetséges, a fektetés során figyelni kell arra, hogy a beteg ne biccentse előre a fejét. A termoplasztikus maszkot általában 3 rögzítési pont csatolja az alátétéhez. A maszkolást követően a beteg fejét saját maszkja rögzíti a kívánt pozícióban. Karjait hasán összefogja. Térdei alatt hengerpárnát helyezünk el.

A vizsgált régió a koponyatetőtől a C.II. csigolya aljáig terjed. Spirál üzemmód. Szeletvastagság: 3 mm;pitch:1,5.

Fej-nyaki régiók maszkolása, tervezéses CT-vizsgálata

A fej-nyak tumoros betegek kezeléshez fej-nyakrögzítő maszkot alkalmazunk. A kivehető műfogsort a vizsgálat előtt el kell távolítani. Tracheostoma esetén a fémkannült eltávolítjuk, amennyiben szükséges műanyag kanülre cseréljük. A beteg hanyatt fekszik koponya maszktartón, melyhez caudalisanpolifom matrac illeszkedik. A maszktartón a beteg kényelmi viszonyainak megfelelő



19.1. ábra: Koponya, fej-nyaki alátét és termoplasztikus maszk

típusú fejalátétek vannak. Fejét és vállait saját maszkja rögzíti a kívánt pozícióban. Fontos, hogy vállait, amennyire tudja, szimmetrikusan, lazán leengedje. Karjait hasán összefogja, vagy törzse mellett kinyújtja. Térdei alatt hengerpárnát helyezünk el.

Nyelv- és szájfénék daganat esetén *nyelvéket* alkalmazunk, amennyiben a beteg elviseli. A nyelvéket a nyelv és a maxilla közé ékeljük, így a maxillát távolíthatjuk a besugárzási mezőből. A behelyezés során ügyelni kell arra, hogy a nyelvet ne toljuk hátra.

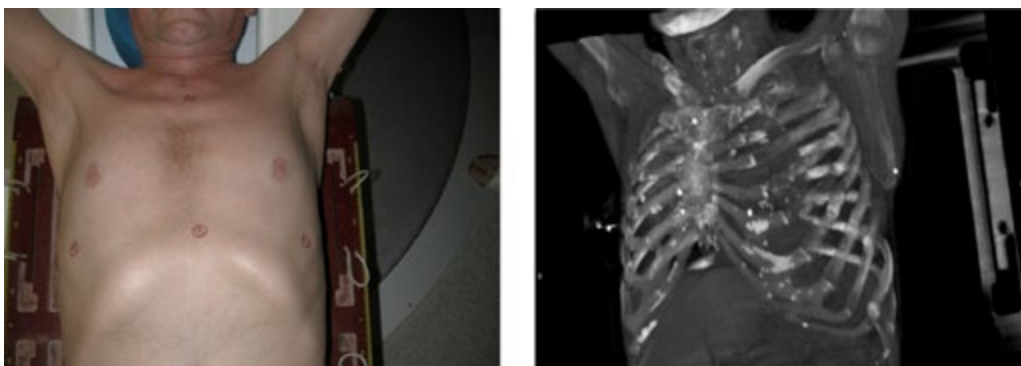
Felületes vagy bőrt infiltráló folyamatnál bolus használata javasolt. A maszkot legalább 6 ponton rögzítjük a maszktartóhoz. Figyelni kell arra, hogy a beteg külső kontúrját szorosan kövesse a maszk, de a beteg szabad légzése, relatív kényelme biztosítva legyen.

A vizsgált régió a koponyatetőtől *amanubrium sterni* alsó széléig terjed. Spirál üzemmód. Szeletvastagság: 3-5 mm; pitch: 1,5; *Orbita vagy orrüregdaganat* esetén szeletvastagság 3 mm.

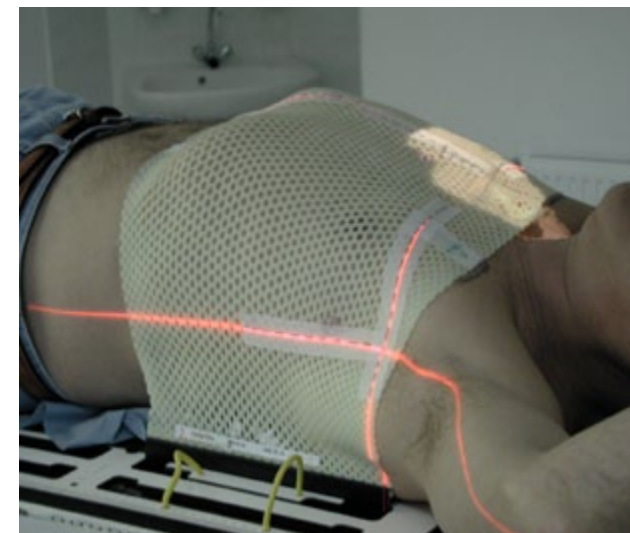
Mellkasrégiók maszkolása, tervezéses CT-vizsgálata

A mellkasi tumoros (tüdő, nyelőcső, légcső, mellhártya, mediastinum stb.) betegek kezeléséhez mellkasi maszkot alkalmazunk. A maszkok újabb típusai az alsó fej-nyaki régiót is fixálják. A beteg hanyatt fekszik testmaszktartón. Karjai kartartón fekszenek, mely a maszktartó felső vátáig ér. Testét a kívánt pozícióban saját maszkja rögzíti. Amennyiben a maszk rögzítés nem realizálható – pl. a beteg általános állapota miatt- véna cava superior syndroma – annak okát a kezelőorvosnak a kórlapban dokumentálni kell, esetlegesen a beteg állapotjavulását követően pótolható.

Kényelmi szempontoknak megfelelően a kartartón a beteg valamelyik kapaszkodót fogja, a vállai alá szükség szerint plusz szabvány párnát helyezünk. Feje alatt fejtartó, illetve korongpárna helyezhető el a kényelmi viszonyok figyelembe vételével. Térdei alatt hengerpárnát helyezünk el.



19.2. ábra: Mellkasi sugárkezelés mellkasrögzítő alátétén fekvő beteggel. A beteg bőrén, illetve a 3D sceletális rekonstrukción látszanak a felhelyezett CT-markerek



19.3. ábra: Mellkasi sugárkezeléshez előkészített beteg thermoplasztikus mellkasmaszkkal, fémmarkerekkel és lézerjelölésekkel

A vizsgált régió a C.V. csigolyától a rekesz alja alatt 3 cm-ig tart. Spirál üzemmódban használjuk a gépet. Szeletvastagság: 5 mm; pitch: 1,5.

Emlőtumoros betegek fektetése, maszkolása, tervezéses CT-vizsgálata

Az emlőtumoros betegek fektetése speciális igényeket támaszt. A beteg hanyatt fekszik polyfomon. Karjai kartartón fekszenek, mindkét kezével fej fölötti kapaszkodót fog. Feje alatt fejtartó, illetve korongpárna. Fejét a tumoros oldallal ellentétes irányba fordítja. Térdei alatt hengerpárna.

Nagyméretű emlőnél maszk rögzítés megfontolható, hogy elkerüljük a bőrfelületek összefekvésését, viszont a maszk bolus effektusa miatt a bőr dózisterhelése fokozódik, a reprodukálhatóság pedig kétséges.

Az emlő anatómiai határait és a hegyonalakat dróttal jelöljük. A drótjelölést az emlő felső és alsó kontúrja alá 1 cm-re helyezzük, a medialis és lateralis jelölést többnyire az adott anatómia határozza meg (előbbi esetben többnyire sternocostalis átmenet, utóbbi esetben középső hónaljvonal).

Léteznek olyan hason fektető rendszerek is, melyeket elsősorban nagy méretű emlők kezelésére fejlesztettek ki. A kezelt oldalon a pozicionáló rendszer kivágott, így az emlő a gravitációnak köszönhetően előre esik, következményesen az axilláris és inframammáris redők felnyílnak, a nedvedző alapú hámlévalások pedig csökkenthetők ezen régiókban. A hason történő pozicioná-



19.4. ábra: Konvencionális fektetési pozíció emlőtumoros betegnél. A karok a kartartón pihennek, az emlő határai, valamint a műtéti hegvonat drótjelöléssel vannak ellátva

lás további előnye, hogy csökken a mellkasfal konkavitása, egyszersmind a tüdő invaginációja a besugárzási mezőbe, így a tüdő sugárterhelése lényegesen mérsékelhető.

A vizsgált régió a C.V. csigolyától a rekeszkupola aljáig terjed, de a válllöv bőrfelszínének és az emlő alja alatt még 2 cm-nek benne kell lenni. Spirál üzemmód. Szeletvastagság: 3-5 mm; pitch:1,5.

Hasi tumoros betegek fektetése, tervezéses CT-vizsgálata

A hasi lokalizációjú tumorok esetén (gyomor, vese, pancreas gerinc stb.) hasi maszkot alkalmazhatunk. A beteg hanyatt fekszik testmaszktartón. Karjai kartartón fekszenek. Testét a kívánt pozícióban saját maszka rögzíti. Mindkét kezével valamelyik kapaszkodót fogja. Feje alatt fejtartó, illetve korongpárna. Térdai alatt hengerpárnát helyezünk el. Felhasi lokalizáció esetén szóba jöhet a mellkast és hasat rögzítő teljes testet borító termoplasztikus maszk alkalmazása is. A rögzítés ebben az esetben minimum négy ponton kell, hogy megtörténjen. Amennyiben a beteg állapota nem teszi lehetővé, nem szükséges maszk készítése.

A vizsgálati régió a Th.X.-tól L.V.-ig terjed. Spirál üzemmód. Szeletvastagság: 5 mm; pitch:1,5.

Kismedencei tumoros betegek fektetése, tervezéses CT-vizsgálata

A kismedencei lokalizációjú tumorok esetén (urológiai-nőgyógyászati tumorok, rectum) maszk-rögzítést ritkán alkalmazunk. Hanyatt fekszik a beteg polyfomon, feje alatt fejtartó, illetve korongpárna, karjait mellkasán összefogja. Amennyiben rendelkezésre áll, dedikált térd-lábtartó használata javasolt. Ha nem, a beteg térdai alatt kis hengerpárna, sarkait pedig összetámasztja. Minden esetben figyelni kell a test rotációjának elkerülésére. A sternumon is szükséges lehet a lézer vetületének jelölése.

A húgyhólyag, prostata és nőgyógyászati lokalizációknál hólyag- és bélelőkészítés szükséges. Hólyagtumoroknál üres hólyaggal készítjük el a vizsgálatot, azaz a beteg a szimulálást megelőzően kiüríti a hólyagját. A másik két lokalizációban közepesen telt hólyaggal dolgozunk. Ez utóbbi esetben a betegek a szimulálást, illetve kezelést megelőzően adott időpontban kiürítik a hólyagjukat, majd a kezelésig eltelt, meghatározott időintervallumban adott mennyiségű folyadékot isznak. Az elfogyasztott folyadékmennyiség, illetve időintervallum az adott Intézet protokolljának függvénye. Kismedencei szimuláláskor (kivéve rectumtumorok) a végbélnek üresnek kell lennie, melyet legkönnyebben (pl. glicerines) végbélkúpok segítségével érhetünk el. Extrém hólyag- és végbél-teltségnél minden esetben orvosnak kell szólni, végbélszondával gázt leereszteni. Prostatatumorok szimulációjánál egyes centrumokban végbéllalont is használnak, melyet a rectumba helyeznek és adott mennyiségű (40-100 cc) levegővel felfújnak. A módszer célja a prostata mozgásának, a rectum telítettség variabilitásának csökkentése valamint az oldalsó- és hátsó végbélfal magas dózisu zónából történő eltávolítása. Hátránya a beteg rectális diszkomfortja, az extra pozícionálási idő.

Kismedencei irradiációnál ugyancsak használhatunk hason fektetési protokollt is. Ehhez ún. „bellyboard” eszköz használata szükséges. A hason fekvő beteg a bellyboard hasi vájatóba „ereszti” a hasát, ezáltal a belek jórésze előreesik, távol a későbbi kezelési mezőtől. Vulvatumor vagy vulvarispropagáció esetén a lábakat „békapozícióban” terpeszteni kell, hogy az összefekvő területek sugárterhelését csökkentjük.

A vizsgálati régió az L.III. csigolya felső zárólemeztől a farpofa alatt 2 cm-ig terjed. Spirál üzemmód.

Szeletvastagság: 3-5 mm; pitch:1,5 Prostatatumor szeletvastagság: 3 mm.

Végtagtumoros betegek fektetése, tervezéses CT-vizsgálata

A beteg pozíciója a tumor lokalizációjától függ. A végtagot egyedi öntvényben kell ültetni. Amennyiben rendelkezésre áll, vákuummatracok használata javasolt, szükség esetén maszk-rögzítést is alkalmazhatunk. A másik oldali végtag range-ből való eltávolítása szükséges (pl. alsó végtagonál az ellenoldali végtag megemelése vagy távolítása).

A páciens térde alá hengerpárnát helyezünk. A szokásos lézerjeleken felül egy plusz ellenőrző lézerjel fölrajzolása is szükséges, mely csontos struktúrákon halad át (pl. alsó végtagnál: hallux-patella), hogy a beállítás reprodukálása a gyorsítóban pontosabb legyen. Műtéti heget dróttal kell jelölni. *Felületes tumoroknál bólus* készítése javasolt.

A vizsgálati templat betöltését követően AP (v. oldal irányú) topogram készül a betegről. Amennyiben előszimulálás történt, a kiindulási CT-markereket már a szimulátorban felhelyezzük, amennyiben nem, akkor ez a CT-ben történik meg. A vizsgálandó range-t az orvos adja meg. Spirál üzemmód. Szeletvastagság: 3-5 mm; pitch:1,5.

Az elkészült natív sorozaton ellenőrizni kell a vizsgálati paramétereket, illetve a CT-markerek elhelyezkedését is (fontos, hogy egy szeletbe essenek).

Bőrdaganatos betegek fektetése, tervezéses CT-vizsgálata

Bőrtumorok esetén a beállítás történhet direkt, 2D beállítás, ilyenkor jelölni kell a felszínen a kezelési mezőt. Alapvetően fontos fotódokumentáció elkészítése is. 3D tervezés esetén az adott lokalizációnak megfelelő protokoll használata szükséges. A céltér fogat köré az orvos által meghatározott helyre drótjelölést kell tenni, posztoperatív esetben a műtéti hegret is drótjelölést kell tenni. *Bólus* használata – amennyiben technikailag kivitelezhető – minden esetben szükséges.

Bóluskészítés

Külön erre a célra használt termoplasztikus granulátumokból vagy lapokból, esetlegesen több komponensű pasztákból készíthetjük.

Kívánalmak:

- A bolusnak a kezelni kívánt területet bőven fednie kell, azaz legalább 2-3 cm-rel túlnyúlik a kezelendő területen.
- A bolus vastagságát az alkalmazott technika (elektron v. foton), illetve célmélység határozza meg.
- A kezelendő felületre minél pontosabban, minél szorosabban feküdjön fel.

Kivitelezés: A bolusanyagot vízmelegítőben kell fellágyítani, majd amikor homogénen, áttetszően felmelegedett, a kívánt régióra felrétegezhető. Szükség esetén szemtakarás is beépíthető. A bolus a maszkra vagy akár a bőrre is felhelyezhető. Utóbbi esetben lehetőleg úgy formázzuk meg, hogy fix csontos vagy porcos régiókon üljön (pl. orr, fülkagyló, homlokcsont stb.), mely megkönnyíti a reprodukálhatóságot.

A bolus vastagságának, nagyságának meghatározásához a kezelőorvossal és fizikussal konzultálni kell.

A vizsgálati templat betöltését követően AP (v. oldal irányú) topogram készül a betegről. Amennyiben előszimulálás történt, a kiindulási CT-markereket már a szimulátorban felhelyezzük, amennyiben nem, akkor ez a CT-ben történik meg. A vizsgálandó range-t az orvos adja meg. Spirál üzemmód. Szeletvastagság: 3-5 mm; pitch:1,5.

Kezelés a LINAC-on

Az adminisztráció első lépései után történik a beteg behívása az öltözőfülkébe. A behívás történhet verbálisan, illetve elektronikus betegbehívó rendszer segítségével is. Az öltözőfülkében a beteg adatai ismét ellenőrzésre kerülnek, majd tájékoztatni kell a beteget, hogy hogyan szükséges előkészülnie a kezeléshez és várhatóan mennyi ideig fog tartani a kezelés. A fülke zárható, így személyes holmiját (táska, kabát ... stb.) bent hagyhatja a beteg.

A tájékoztatás után, ha felkészült a páciens, akkor a sugárterápiás asszisztens bekíséri a beteget a kezelőhelyiségbe. A kezelőhelyiségben mindent pontosan úgy kell előkészíteni a beteg pozicionálásához, ahogyan azt a kórlap hátulján az CT-szimulálás során készült leírás megadja. Ezután a beteget a fektetési protokollnak, valamint a CT-szimulálás során elkészült fényképes és szöveges leírásnak megfelelően kell lefektetni, majd a végszimulálás során a beteg bőrére felrajzolt, vagy a beteg számára elkészült termoplasztikus maszkon rögzített jelölések szerint be kell állítani a fali pozicionáló lézeregységek segítségével.

A beállítás után ellenőrizni kell a beadott mezőhöz tartozó fókuszbőr távolságot (SSD). Ha ez nem lehetséges, vagy nem ítéltető meg teljes bizonyossággal, akkor a gantry és a terápiás asztal 0°-os állásából kell ellenőrizni a fizikusok által a terven megadott AP fókuszbőr távolságot. Ezután portál-verifikációs, illetve EPID felvétel készül, minimálisan 2 irányból, melyeken megítélhető a kezelési mező elhelyezkedése.

Ezeket a felvételeket a beteg beállítása után kell elkészíteni, majd előhívni, illetve EPID-Cone-beam CT rendelkezésre állása esetén elektronikusan megjeleníteni a kezelőfelületen, hogy a kezelőbe beosztott orvos leellenőrizhesse. Az ellenőrzés során, ha igazítani kell a beteg pozícióján, akkor az orvosnak mm-es pontossággal kell megadnia az elmozdítás irányát és mennyiségét. A korrekció végrehajtása után, azok ellenőrzést követően megkapja az első kezelést a beteg. Az elmozdítást kézzel (indexált asztalpozíciók ellenőrzésével), vagy távvezérléssel is elvégezhetjük (az erre alkalmas on site verifikációra képes berendezésekkel).

A korrekció mértékét a beteg kórlapján mindig feltüntetjük, mielőtt a korrekciónak megfelelően áthelyeznénk, illetve átrajzolnánk a jelöléseket. Nagyon fontos annak a megállapítása, hogy a hiba random (pl. légzés vagy rossz fektetés, a beteg elmozdulása stb.) vagy szisztematikus (pl. rossz tervverzió alkalmazása) okból jelenik meg. A szisztematikus hiba konzekvensen egy irányba mutat és korrigálható. Ennek eldöntésére a gyakorlat az, hogy a kezelés elején több mezőellenőrzést végzünk a betegeknél és az adatok kiértékelése céljából. Az elmozdulások toleranciahatára

régióként (fej, nyak, koponya: 2-3 mm, mellkas, has, emlő 4-5 mm), és intézetenként más lehet (attól függ, milyen pontosságú fektető rendszert tudunk alkalmazni). Az ellenőrző felvételeket, illetve EPID ellenőrzéseket rendszeresen, lehetőség szerint hetente legalább egy alkalommal meg kell ismételni. Amennyiben a régióra meghatározott toleranciahatárt meghaladja a korrekció mértéke az elmozdítás után ugyancsak ismételni kell a verifikációt. Természetesen a mezőellenőrzések gyakorisága intézetenként eltérő, azt az egyes intézeti protokollok határozzák meg.

A kezelés folyamatát a szükséges ellenőrzések elvégzése után indíthatja az asszisztens a kezelést vezérlő protokollnak megfelelően. A kezelés végén a beteget az öltözőfülkébe kíséri az asszisztens, majd a beteg, ha felöltözött, távozhat.

A kezelés végeztével kerül sor a kezelés adminisztrációjára. Az elektronikus vezérlőrendszerek automatikusan rögzítik a kezelés pontos adatait (dátum, mezők, beállítások, monitoregység stb.). A kórlapban rögzítésre kerül a leadott napi dózis, a kezelő asszisztens aláírásával, valamint bejegyzésre kerül, a portál-verifikációs felvétel elkészülése és a felvételek elkészülése előtt mért fókusz-bőr távolság. (Ha a kezelés során bárminemű probléma adódott, akkor azt a kórlapban jelezni kell.)

Az adminisztrációs rendszerben kiválasztásra kerül a beteg, majd ki kell tölteni: mely terápiás gépen kezelődött a beteg, mely időpontban, befejeződött az aznapi kezelés, sikeres volt a beavatkozás, tervezett volt a beavatkozás, majd be kell jelölni a testtáját, majd a WHO-kódok segítségével be kell írni a sugárnyalábok energiáját, majd meg kell adni a felhasznált gyógyászati eszközöket és azok mennyiségét (pl.: papírvatta, filmfelhasználás,...), valamint a kezelőorvos nevét (természetesen ez specifikus rendszerek esetén kissé eltérhet, de az elv azonos). Az első kezelés esetén a terápia elkezdését mindig be kell jelölni, valamint ambuláns beteg esetén a kúra indítása is szükséges. Az adminisztráció végén a vezérlő programból kinyomtatásra kerül a beteg dózislapja. Végül a kórlap a felvételekkel együtt a fizikusokhoz kerül ellenőrzésre.

20. DOZIMETRIA

Bevezetés

Az ionizáló sugárzás – akár diagnosztikus, akár terápiás vagy egyéb célú – alkalmazásának biztonságához és hatékonyságához nélkülözhetetlen az élő és élettelen környezetet érő sugármenyiség kellő pontosságú ismerete, mérése, számolása, azaz a megfelelő dozimetria. E sokrétű feladathoz a dózismérés és dózisszámítás hasonlóan széles eszköztára társul. Fókuszáljunk most az egészségügyi alkalmazásokhoz kapcsolódó dózismérési lehetőségekre.

Egy beteg röntgenes vagy izotópos vizsgálata, sugárterápiája során az őt érő sugárzásról már a beavatkozás előtt lehet és kell is informálódunk. Jó példák erre a korszerű CT-vizsgálók, melyek a vizsgálati protokoll és a beteg megfelelő paramétereiből képesek megbecsülni a beteg várható effektív dózisterhelését, vagy akár a vizsgálati régió szerveinek, szöveteinek egyenértékdózisát. E terhelésről még pontosabb információt adnak a sugárterápiás kezelések modern besugárzástervező szoftverei, amelyek nagy felbontású (3D) dózistérképek formájában tájékoztatnak a kezelés során a beteget érő dózis eloszlásáról. Innen nyerhetünk kvantitatív információt az adott besugárzási terv alapján történő kezelés célterületének ellátottságáról, a védendő szervek, szövetek dózisterheléséről. Ezek az adatok a besugárzási terv minőségének fő paraméterei: döntően befolyásolják a kezelés minőségét a várható tumor-kontroll és az esetleges mellékhatások erőssége szempontjából egyaránt. Persze ennek a dóziseloszlásnak a „valóságossága” számtalan tényezőtől függ: ilyenek pl. az alkalmazott algoritmus kellő pontossága, a besugárzókészülék precíz „bemérése” és minőségbiztosítása, a szoftver által igényelt (a bemérésből és a besugárzó készülék fizikai tulajdonságaiból származó) adatok megbízhatósága, az adott terv alapját szolgáló képalkotó eljárásnak megfelelő, a kezelés során végig reprodukálható betegfektetés, a megfelelő betegrögzítés stb. E „valóságosság” ellenőrzésére az ún. in vivo dozimetria, azaz a kezelés alatti dózismérés ad lehetőséget (pl. félevezető, TLD in vivo doziméterek stb.).

A személyi dozimetria célja a sugárveszélyes munkakörben dolgozók sugárterhelésének mérése, a személyi sugárvédelem biztosítása. Ezt a célt segítik pl. az ilyen munkakörben dolgozók által kötelezően hordandó személyi dózismérők. Magyarországon 2012-ig ezek film-doziméterek voltak, amelyeket 2013-tól felváltották a termolumineszcencia elvén alapuló TLD-k. Ezek kéthavi intervallumban gyűjtik viselőjének sugárterhelését, majd központilag értékelik ki őket (OSSKI). Az elektronikus személyi dózismérők további előnye, hogy dózisteljesítményt is képesek mérni, illetve naplózni, továbbá erős sugárzási térben tartózkodáskor (hanggal, fénnel) figyelmeztetik viselőjüket a veszélyre. A személyzet (és a betegek) sugárbiztonsága sokféle elven működő, hordozható vagy telepített független dózis illetve dózisteljesítmény-mérőkkel tovább javítható.

Magának a besugárzókészüléknek a sugaras feltérképezéséhez, az ún. „beméréshez”, tehát a használni kívánt besugárzástervező rendszer által igényelt besugárzási tulajdonságok meghatározásához, továbbá a szofisztikáltabb kezelések verifikációjához direkt az adott célra kifejlesztett speciális dózismérők szükségesek, amelyek igazán sokrétűek lehetnek: pl. félvezető detektor, ionizációs kamra, TLD, megfelelő érzékenységgű röntgenfilm, polimer-gél stb. Itt már nem csak önmagukban a mérés eszközei az érdekesek, hanem a megfelelő mérési körülményeket segítő dedikált berendezések is. (Pl. számítógép-vezérelt vízfantom, antropomorf-fantom, IMRT-fantom, stb.)

És persze nem utolsó (bár mindenképpen az ember mögé sorolandó) szempont az eszközök, berendezések kellő sugárvédelme is. Az ionizáló sugárzás roncsolhatja a tárgyak, készülékek anyagát, elektronikus eszközöket tehet tönkre vagy készíthet hibás működésre. A lehetőségekhez és az ésszerűséghez mérten tehát ezeket is védeni kell a sugárzástól. Továbbá bizonyos besugárzási körülmények meglétekor számolhatunk a tárgyak, berendezések egyes részeinek a felaktiválódásával (pl. nagyenergiájú fotonbesugárzási térben keltett neutronok általi felaktiválódás egy gyorsítófejben), azaz ők is sugárforrássá válhatnak, ami újabb, immáron ismét közvetlenül az embert érintő sugárzásvesztést és azzal szembeni további védekezés szükségességét vetheti fel.

A fentiekből is kitűnik, hogy a sugárdózisok sokszínű mérési, számolási igényének kielégítéséhez az eszközök és módszerek hasonlóan sokszínű tárháza áll rendelkezésre. Hogy aztán ezekből melyiket lehet és kell alkalmaznunk, és azt milyen gyakorisággal és alapossággal, az megint sokféle szempontot vet fel a praktikusságtól kezdve, a költségvonzaton át, a „kívülről” (pl. hatóság, országos vagy nemzetközi előírások) vagy „belülről” (pl. intézeti protokoll, „mérési gépidő-potenciál”, elhivatottság) támasztott igényekig, elvárásokig, lehetőségekig bezárólag. E fejezetben egy kis tudománytörténetet követően röviden áttekintjük a különböző dózismérő eszközök működési elveit, lehetséges felhasználási területeit, végül megismerkedünk a dózismérés néhány mennyiségével, alapfogalmával.

Történeti visszatekintés

A röntgen- és gammasugárzás felfedezésével (1895-98) gyakorlatilag egyidős diagnosztikai (1896: röntgenfelvételekkel alátámasztott igazságügyi orvos-szakértői vélemények) és terápiás alkalmazásuk (1897: Wilhelm Alexander Freund sikerrel használt röntgent a hajás fejbőr jóindulatú elváltozásainak kezelésére). Ez a sugárzás érzékszerveinkkel nem észlelhető, továbbá a kezdetben rendelkezésre álló mérőeszközök egyike sem volt alkalmas kellően pontos mérésére. Hiába voltak már a kezdetektől ismertek a sugárzás mértékével arányosnak látszó hatások – például maga a felfedezés alapjául szolgáló effektus, a fotográfias emulzió feketedése, vagy bizonyos kémiai vegyületek elszíneződése – azonban e hatások számszerűsítéséhez még nem álltak rendelkezésre megfelelő berendezések (pl. filmskenner, film-denzitométer stb.). Maradt tehát az „empirikus do-

zírozás” módszere, mely szerint a sugárterápiás hőskor orvosai a kezeléseket a kívánt terápiás hatás eléréséig folytatták, de legfeljebb addig, míg a kezelés során esetlegesen észlelt mellékhatások „még tolerálható” szinten maradtak.

A korai sugárterápia rendszeres mellékhatásai voltak a különböző fokú bőrreakciók, hiszen az akkor rendelkezésre álló maximális energiájú röntgensugárzók (az ortovoltos készülékekig bezárólag) is csak a bőrfelszín közvetlen környezetének besugárzására voltak képesek, a mélyebben fekvő elváltozások hatékony sugárkezelése együtt járt a heveny (korai vagy késői) bőrreakciókkal. Kézenfekvő volt tehát egyfajta *biológiai doziméterként* bevezetni az ún. *bőr-erythema dózist* (skin-erythema dose = *SED*), ami a (páciensek 80%-ánál a besugárzást követő 3 héten belül) a bőrt éppen megpirosító röntgen- vagy gammasugár mennyiségét jelentette. Tehát a korai sugárterapeuták a sugárzást annak bőrpirosító hatásával mérték meg. Ez akarva-akaratlanul azt is jelentette, hogy a kezeléseket célszerű volt frakcionálni, több kezelési napra elnyújtani, esetleg köztes szüneteket beiktatni, hiszen így a néhány napon belül jelentkező (korai) mellékhatások még tolerálható szintjén a kezeléseket fel lehetett függeszteni. A *frakcionálás* persze az össz leadható sugármennyiség emelkedését is maga után vonta (hasonlóan a „frakcionált napozás” bőrkímélő hatásához), ami viszont az egyszeri kezelésekkal szemben sok esetben hatékonyabb terápiát is jelentett – ma már tudjuk, hogy miért. Viszont univerzális szabályszerűségeket, abszolút dozimetriai következtetéseket nem lehetett ez alapján levonni, az ionizáló sugárzással szembeni *individuális bőrérzékenység-eltérések* miatt (hasonlóan a napsugárzás különböző bőrtípusokra kifejtett eltérő mértékű károsító hatásához). A bőrpirosodás mértékét továbbá jelentősen képes befolyásolni a *sugárminőség* és *besugárzott bőrfelület nagysága* is (az évtizedekkel később megjelenő nagyenergiájú, megavoltos besugárzók kifejezetten bőrkímélő sajátsága pedig a módszer dozimetriai használatát végérvényesen megszüntette). A sors iróniája ugyanakkor, hogy napjainkban – ugyan más megközelítésben és egzaktabb alapokon, de – a személyre szabott dózismeghatározás és a biológiai dozimetria reneszánszát éli.

Hamar felismerésre került, hogy az ionizáló sugárzás – ahogy a neve is mutatja – képes a semleges atomokat ionizálni, kézenfekvőnek tűnt tehát mennyiségét az adott (referencia) körülmények között általa keltett töltéssel megmérni. 1928-ban a Radiológiai Egységek és Mérések Nemzetközi Bizottsága (=International Commission on Radiological Units and Measurements=ICRU) be is vezette a röntgen- és gammabesugárzás mennyiségeként a besugárzási dózist (*X*), hivatalos mértékegységeként pedig a röntgent (*R*): a foton-sugárzás normál állapotú levegő tömegegységében kiváltott ionizációjának mérőszámát, azaz:

$$X = \frac{\Delta Q}{\Delta m}$$

Jelenleg használatos (SI) mértékegysége a C/kg, az átváltás: $1R=2,58 \times 10^{-4} C/kg$. Érdekes, hogy Szilárd Leó a sugárzás levegőt ionizáló képességén alapuló pontos mérésére már 1914-ben (16 évesen!) tervezett eszközt, az ún. iontokvantométert.

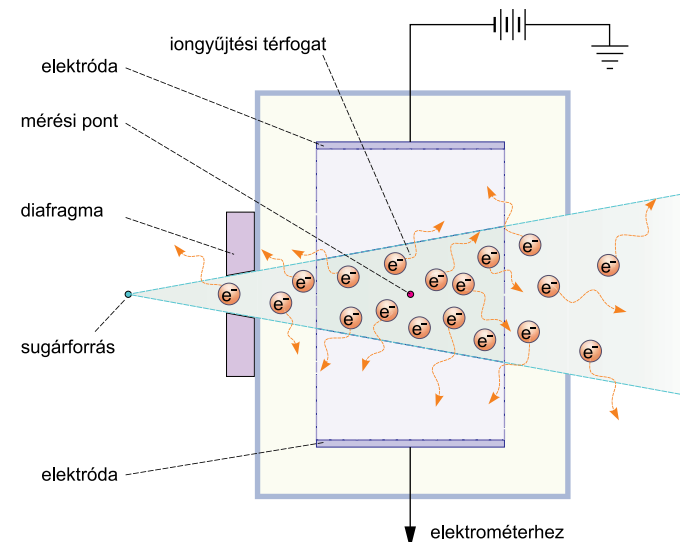
A tudomány és technika fejlődésével később sorra jelentek meg a különböző mérési elveken alapuló doziméterek, más és más előnyökkel, hátrányokkal, szerteágazó felhasználási lehetőségekkel.

Dozimetriai eszközök, rendszerek

Ionizációs kamrák

Az ionizáló fotonnaláb a levegőn áthaladva – fotoeffektus, Compton-szórás és párkeltés révén – elektronokat hoz mozgásba, mely elektronok útjuk során környezetükben további ionizációkat idéznek elő (másodlagos elektronok, harmadlagos elektronok stb.). Ha mindez egy feszültségre kapcsolt kondenzátor fegyverzetei között zajlik, a töltött fegyverzetek begyűjtik a velük ellentétes töltéssel rendelkező ionokat, melyek mennyisége egyszerűen mérhető egy megfelelő érzékenyséű elektrométerrel. Az adott idő alatt így összegyűjtött töltések mennyisége az áramkörbe kapcsolt elektrométerrel egyszerűen meghatározható. Ez az eszközünk nyilván az elsődleges és a többedleges töltéseket is begyűjti, azaz tényleg a sugárzás teljes hatását fogja mutatni. A teljes keltett pozitív és negatív ionmennyiség (a töltésmegmaradás törvénye indokán) nyilván megegyezik, ezért elegendő csak az elektronokra fókuszálnunk. A kondenzátorfegyverzetek között keltett elektronok jó része a pozitív fegyverzetre vándorol, de lehetnek olyanok, amelyek kiindulási pozíciójuk, sebességvektoruk, az elektromos tér és a mozgásuk során a környezetükben található többi részecskével való kölcsönhatásuk együttes hatására végül sosem érkezik a kondenzátorlapra, hanem kikerülnek a mérési térből és ott kint ionizálnak tovább. Ezek a részecskék a mérés számára elvesznek, veszteséget jelentenek. Ugyanakkor persze olyan elektronokat viszont beleszámolunk majd a mérésbe, amelyek pedig az iongyűjtési tartományon kívülről érkeznek, illetve ilyen elektron további ionizálása során keltődnek és végül eljuthatnak a pozitív fegyverzetig. Ezek tehát a mérési eredményt felfele torzítják, hozadékként jelentkeznek. Hogy mérésünk valóban pontos legyen, és az elektrométer tényleg a fegyverzetek között keltett elektronok létszámáról tanúskodjon, az szükséges, hogy a veszteség és a hozadék megegyezzen, azaz fennálljon az ún. *elektron-egyensúly*. Ha az immáron helyesen meghatározott töltésszámot elosztjuk a mérési teret alkotó levegő tömegével, akkor pontosan megkapjuk a mérési tér besugárzási dózisát.

A fent vázolt mérési elven működnek az ún. *szabadlevegő ionizációs kamrák* (20.1. ábra). Ezek az eszközök viszonylag nagy érzékeny térfogatúak, azaz finom dózis-inhomogenitásokra érzékenyek, cserébe viszont igen nagy pontossággal lehet velük mérni. Nem véletlen, hogy *elsődleges* (elemi, standard, szabvány) kamraként használatosak: sok ország mérésügyi hatóságánál ezekhez a mérőeszközökhöz kalibrálják hozzá a többi, gyakorlati mérésekre szolgáló ún. *másodlagos* kamrát vagy egyéb dózismérő eszközt, melyek kisebb pontosságuk mellé cserébe más előnyöket (pl. kisebb méret, cél-specifikus kialakítás stb.) kínálnak. Használatuk során az alkalmazott térerősség



20.1. ábra: Szabadlevegő ionizációs kamra mérési elve. A pontos mérés szükséges feltétele az elektron-egyensúly

100V/cm nagyságrendű, az elektron-egyensúlyról pedig a megfelelő méretezés gondoskodik. Egy pontszerű (S) sugárforrásból származó, és téglalap alakú fegyverzetek között kialakuló sugárzási térfogat a sugár-divergencia miatt csonkagúla alakot ölt, ez lesz tehát az iongyűjtési térfogat, amihez praktikusán a csonka gúla középső pontját társíthatjuk, mint mérési pontot (P). A csonka gúla ezen átmenő, a fegyverzetekre merőleges keresztmetszete lesz a gúla átlagos keresztmetszete, amit a gúlamagassággal (L) szorozva kapjuk meg iongyűjtési térfogatunk nagyságát: $A_p \times L$, így ρ levegősűrűség esetén a mérésben résztvevő levegőtömeg: $\rho \times A_p \times L$, amivel elosztva az eszközzel begyűjtött elektronok ΔQ össztöltését megkapjuk az X_p besugárzási dózist, ami a hagyományos röntgen mértékegységben kifejezve így néz ki:

$$X_p = \frac{\Delta Q}{\rho \cdot A_p \cdot L} \cdot \frac{1}{2,58 \cdot 10^{-4}} \text{ (röntgen)}$$

A mérés megfelelő pontosságához számos korrekciót figyelembe kell vennünk (pl. hőmérséklet, nyomás, páratartalom, sűrűség, levegő-csillapítás, ion-rekombináció, szórtfoton-ionizáció stb.). E mérőeszközzel hozzávetőleg 3MeV energiájú röntgensugárzásig tudunk pontosan mérni. (A nagyobb energiáknál az a baj, hogy nő az elektronok hatótávolsága is, így az elektron-egyensúlyhoz növelnünk kell a fegyverzetek távolságát, ami viszont az elektromos tér inhomogenitását fokozza, és több teret enged az ion-rekombinációnak is. A lemez-szeparáció csökkentésére alkalmaz-

hatunk nagynyomású levegőt, ekkor viszont nő a levegőcsillapítás és a fotonszórás, ugyanakkor csökken az ionbegyűjtési hatékonyság.)

A nagy és kényes szabadlevegő ionizációs kamrák helyett a gyakorlatban jóval praktikusabbak a hasonló elven működő, de jóval kisebb *gyűszükamrák* (20.2. ábra), amelyek nevüket a kamrafal gyűszűforma alakjáról kapták. E fal belseje vezetőanyaggal bevonva adja az egyik elektródát, míg ettől elektromosan elszigetelve a gyűszű közepén fut a másik, centrális elektróda, melyek közé a megfelelő „ionbegyűjtő” feszültség van kapcsolva. Nyilvánvalóan a belső gyűszűtér fogat kis mérete kevesebb begyűjtendő elektront, tehát kevésbé érzékeny mérést eredményez. E kamráknak mérettől, alaktól stb. függően sok altípusa született, amelyek alap működési elve mind hasonló.

A *kondenzátorkamrákban* a gyűszükamrához egy kondenzátor van kötve. A töltött, „előfeszített” kamra feszültségesezésében mutatkozik meg a detektált sugárzás. A kamraérzékenységet a röntgenegységre jutó feszültségesezés szabja meg, ami arányos a kamratér fogattal és fordítva arányos a kamra kapacitásával. Általában kisenergiájú (<2MeV) sugárzás mérésére alkalmasak.

A *Farmer-kamrák* (20.3. ábra) névadója megbízható és stabil másodlagos kamrát alkotott, melyek a röntgen- és gamma-fotonok teljes terápiás tartományára kiszélesítették a sugárzásmérést.

A *pinpoint-kamrák* (20.4. ábra) a gyűszükamrák nagyon kis érzékeny térfogatú változatai, ennek megfelelően nagy dózisgradiensű terekben lehet velük jól mérni.

Általánosságban kijelenthető, hogy hengeres kamrák akkor használhatók, ha kicsi a kamrán áthaladó sugárzás dózisgradiense, azaz a dózisváltozás „kamra-léptékben mérve” kicsi. Éppen ezért nem alkalmasak pl. felszíni (ún. build-up, azaz felépülési tartományon belüli) vagy elektron mélydózis-mérésre, mivel ezekben az esetekben a dózis meredeken változik a mélységgel. Ennek a görbeszakasznak a pontos kiméréséhez kellően vékony mérőeszközre van szükségünk, ami hagyományos gyűszű alaknál túl kicsi iongyűjtési tartományt, tehát pontatlan mérést ered-



20.2. ábra: Gyűszükamra (PTW). A fekete „gyűszűformán” belül van az érzékeny térfogat. Felette különböző vastagságú vörösréz-sapkák az egyes fotonenergiákon történő mérésekhez



20.3. ábra: Farmer-kamra (PTW). Kúpos végződésű hengeres formája jellegzetes



20.4. ábra: Pinpoint-kamra (PTW). Kicsi érzékeny térfogata miatt nagy dózisgradiensekben is jól használható



20.5. ábra: Plánparalel kamra (PTW). Két irányban viszonylag terjedelmes, cserébe a harmadik irányban nagyon érzékeny egészen kis elmozdításoknál is

ményezne. Ellenben az *extrapolációs kamrákban* a külső, viszonylag nagy felületű elektróda és az érmeszerű belső (gyűjtő)elektróda közötti hézag mikrométercsavarral precízen állítható, és akár „0 mm elektródavastagsághoz” extrapolálható, tehát nagy gradiensben is jól tudunk mérni vele.

A *plánparalel kamrák* (20.5. ábra) hasonlóak az extrapolációs kamrákhoz, a fő eltérés abban van, hogy ezeknél az elektróda-hézag nem állítható, hanem egy fix, de kicsi érték (~2mm).

A *well-type kamrák* kifejezetten a brachyterápiás források kalibrációját és hitelesítését szolgálják, ahol a megfelelő érzékenységhez, az elégséges töltésgyűjtéshez viszonylag nagy (>250cm³) mérési térfogatra van szükség.

Félvezető detektorok

A félvezetők fajlagos ellenállása a vezetők és a szigetelők közé esik, amely ellenállás a hőmérséklettel csökken. Szobahőmérsékleten a félvezető anyagok gyengén vezetnek az áramot. Ezt a vezetési tulajdonságot javítani lehet, ha a rácsterületben ülő atomokat itt-ott kicseréljük eggyel több vagy kevesebb elektronnal rendelkező atomra. Előbbi esetben n-típusú félvezetőről beszélünk, mert a vezetési sáv elektronszáma nagyobb, míg az utóbbiban p-típusú a félvezető, ahol viszont a vegyértéksáv lyukainak száma nő. A legismertebb, legelterjedtebb félvezető anyag a szilícium, négy vegyérték-elektronnal, tehát ha öt vegyérték-elektronú foszforral szennyezzük, n-típusú, míg ha 3 vegyérték-elektronú bórral, akkor p-típusú félvezetőt kapunk. Besugárzás hatására további elektron-lyuk párok jönnek létre, és „rövidzár-üzem módban” a dózissal arányos áram alakul ki. Azonban sugárterápiás dozimetriára csak a p-típusú félvezetők alkalmasak, kisebb sugársérülékenységük és kisebb sötétáramuk (feszültség hatására akár több-tíz másodperces töltésáramlás, ami az egyensúlyi helyzet kialakulásáig tart) miatt. A *szilícium diódás detektorok* (20.6. ábra) nagy



20.6. ábra: In vivo doziméter (PTW). Bőrfelszíni mérésre alkalmas félvezető detektor

előnye a kis méret, így nagy dózis-inhomogenitású közegben is jó felbontással mutatják a dózisviszonyokat. Ugyanakkor a sugárzás könnyen károsítja is őket, érzékenységük a használatlalt arányosan, de nagymértékben csökkenhet, így csak relatív dózismérőkként számolhatunk velük, kalibráció-alanyok, etalonnak nem alkalmasak, sőt, rendszeresen kell kalibrálni őket. Ám relatív mérőkként jól használhatók pl. különféle fantom-mérésekben: pl. sztereotaxiás sugársebészeti kis mezők mérésére, nagy dózis-gradiensbeli mérésekre (pl. félárnyék-mérés), elektronsugár mélydózisának meghatározására. Ha vízfantomban akarunk mérni vele, értelemszerűen vízálló tokozással kell ellátni. Jól használhatók in vivo dozimetriára (pl. belépő és kilépő oldali bőrdózis, rektum-, urethra-, hólyag-dózis mérés). Sugárminőséghez, energiához igazítva elláthatjuk „build up sapkával”, ami a mérés javításán túl fizikai védelmet is ad az egyébként igen törékeny, sérülékeny diódának. A dióda dózisválasza sok mindentől függ: pl. hőmérséklettől, dózisteljesítménytől, a sugárzás beesési szögétől, az energiától és az energiaspektrumtól.

Az ún. MOSFET (metal-oxide field effect transistor) doziméterek szintén a félvezető-technikára épülnek, óriási előnyük a még a diódáknál is kisebb méret és a csekély attenuáció, így in vivo alkalmazhatóságuk értelemszerű (pl. bőrfelszínen a sugármezőbe helyezve a belépő oldalon). Felületi dózismérésre, sugársebészeti mérésre, in vivo dozimetriára, brachyterápiás verifikációs mérésekre egyaránt alkalmas. Kiolvasásuk speciális technikát igényel, viszont egyetlen doziméterrel a teljes terápiás elektron- és foton spektrumot végig lehet mérni, ugyanakkor hőmérséklet-függésükre oda kell figyelni. Élettartamuk a diódákhoz hasonlóan véges, ugyanakkor a besugárzást követően hosszú ideig bennük folyó driftáram miatt a kiolvasásnak mindig a besugárzást követő fix időpontban kell történnie.



20.7. ábra: Digitális elektrométerek: egy- illetve többcsatornás mérésre (PTW)

Az ionizációs kamrákkal és félvezető detektorokkal végzett mérések nélkülözhetetlen kiegészítői az *elektrométerek*. A dózismérésre alkalmas elektrométerek legegyszerűbbje a *húr*-elektrométer, amelyet kondenzátorkamrával lehet használni. A kamrához kötött mérőműszer nulla pozícióját a besugárzás előtti állapothoz igazítjuk, majd a kamrát leválasztjuk, önmagában besugárzunk és visszakötjük az elektrométerre, ahol a besugárzás hatására a kamrán bekövetkező töltésváltozás továbbtódik a mérőrésre is, amelynek az ún. eltérítő elektródáján az elektromos megosztás módosuló mértéke következtében a húr pozíciója is változik. Megfelelő kalibrációs skálát igazítva a húrhoz a pontos töltésérték így már leolvashatóvá válik.

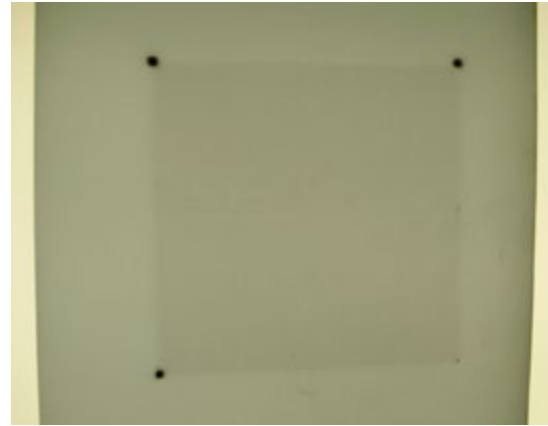
A korszerű, *digitális elektrométerek* (20.7. ábra) már folyamatos töltésváltozás (azaz áram) mérést tesznek lehetővé, sőt a megfelelő kalibrációs faktorok bevitelét követően képesek közvetlenül dózist vagy dózisteljesítményt megjeleníteni és akár szimultán több kamrával is mérhetünk velük (multiméterek). Természetesen a pontos dózismeghatározáshoz számos korrekciós tényezőt figyelembe kell venni – a szabadlevegő kamrákhoz hasonlóan.

Filmek

A radiográfias filmek a diagnosztikában és a sugárterápiában általánosan használatos eszközök. Noha használatuk egyidős a röntgensugár felfedezésével, a szűrkeségi mérték kvantitatív analízise sokat vártott magára, az erre alkalmas eszköz (filmdenzitométer) híján. A klasszikus film vékony műanyag fólia ezüst-bromid réteggel bevonva, amelyben a sugárzás hatására bekövetkező ionizációt mint látens képet elő kell hívni egy dedikált előhívó berendezéssel. Léteznek már – a polaroid fényképezési technikával analóg módon – ún. önelőhívó filmek is, amelyeknél a megjele-



20.8. ábra: Filmdenzitóméter (Kodak). Az előhívott film bedigitalizálásával – megfelelő kalibrációt követően – kétdimenziós dóziseloszlást lehet mérni



20.9. ábra: Fénymező-sugármező egybeesés. A négyzetes mező sarkainál az árnyékolás parányi átlukasztása révén létrejövő kerek, fekete foltok közepe és a rövid idejű besugárással exponált sugármező négyzetének sarkai közötti eltérések alapján lehet korrigálni a beállításon, amíg azok egybe nem esnek

nítéshez tehát nem kell külön berendezés és vegyszerek, e filmek egységára viszont jóval drágább a hagyományos röntgenfilmekhez képest. A *denzitóméterekben* (20.8. ábra) a behelyezett filmet fény-transzmisszióval (a képskennekerekhez hasonlóan) végigpásztázzuk, pontról pontra meghatározva a film optikai denzitását, amelynek definíciója: $OD = \log_{10}(I_0/I)$, ahol I_0 a beeső, míg I az áthaladó fény intenzitása. A kinyert (digitális) információt pedig számítógépen, megfelelő szoftveres segítséggel kiértékelhetjük. E filmek gyakorlatilag kétdimenziós dózislenyomatok, igen jó 2D felbontással. Kiemelt fontosságú a kiértékeléshez a megfelelő kalibráció, mivel a filmérzékenységi (expozíció – optikai denzitás) görbe nem lineáris, ráadásul a válaszfüggvény erősen energiatfüggő is. Cserébe viszont sokrétűen felhasználhatók kvalitatív és kvantitatív mérésekre egyaránt, többek között elektron dózimétriára, egyszerű minőségbiztosítási mérésekre (pl. fénymező-sugármező egybeesés, (20.9. ábra), verifikációs vagy portálfilmekként, vagy akár bonyolultabb besugárási technikák (pl. IMRT) verifikálására.

TLD

A *termolumineszcens dózimétriára* (TLD) alapja a termikusan aktivált foszforeszcencia: bizonyos anyagokban besugárási hatására a gerjesztett elektronok „csapdába esnek”, mely állapotukból felme-

legítés hatására képesek csak alacsonyabb energiaállapotba visszatérni. Ez a visszaugrás egyúttal (az energiaszintek különbségének megfelelő energiájú) fotonkibocsátással jár. E kibocsátott fény fotoelektron-sokszorozó segítségével elektromos jellé alakítható, amely jelből a dózisa vissza lehet következtetni. Az információkinyerés persze egyúttal annak törlődésével is jár, viszont ezt követően a doziméter (akár több ezerszer is) újra felhasználhatóvá válik. Ábrázolva az optikai ún. TL-jel változását a hevítési hőmérséklet függvényében a görbe alatti terület a dózissal mutat arányosságot. A TLD-ben tárolt (még kiolvasatlan) információ az idő múlásával csak nagyon kis mértékben csökken, egy év alatt is mindössze néhány százalék veszik el („fading”-effektus, halványulás), ennél fogva előszeretettel alkalmazzák táv-dózisverifikációra, hiszen az „üres” és besugárázott TLD postai úton célbajuttatható. A módszer nagy előnye, hogy széles dózistartományban lineáris, de a megfelelő kalibráció (energia, fading, dózis-válasz nem-linearitás stb.) itt is nélkülözhetetlen. Akár egész kicsi méretű TLD-vel is lehet mérni, így alkalmas pontdózis-mérésre, szilárd- vagy vízfantomokban dózisverifikációra. Sok országban használják személyi dozimetriára is, Magyarországon 2013-ban váltotta e téren az addig alkalmazott film dózimétriát.

Gyémántdetektorok

A gyémántdetektorok működési elve rendkívül egyszerű. A feszültségre kapcsolt gyémánt szigetelő, tehát nem folyik rajta keresztül áram, ám ionizáló sugárzás hatására mobil töltéshordozókat tudunk benne létrehozni, melyek a dózisteljesítménnyel arányos áramerősséget fognak kialakítani. A gyémántkristályt rendszerint poliszitírenbe tokozzák és vékony aranycsatlakozókkal látják el. Parányi, néhány négyzetmilliméteres érzékeny térfogatuk dóziseloszlás-mérésnél nagy térbeli felbontást tesz lehetővé. Közel szövet-ekvivalensnek tekinthetők és energiakorrekciót sem igényelnek. Kis méretük, csekély energiatfüggésük és elhanyagolható irányfüggésük miatt jól lehet mérni velük nagy dózisgradiensben, például sugársebészeti alkalmazás során. Dózisteljesítmény-függésük is csekély ugyan, de ezt azért – pl. mélydózis mérésnél – korrigálni kell. Hőmérséklet-függésük jelentéktelen (<0,1%/°C). Nagy érzékenységük mellett a sugárkárosító hatásnak ugyanakkor jól ellenállnak. Vízállóak, tehát akár vízfantomban is mérhetünk velük.

Gél-dózismérők

Természetes igény, hogy egy besugárási terv megvalósításának következményéről, a ténylegesen kialakuló dóziseloszlásról szeretnénk megbizonyosodni. Ezt a célt szolgálja a fantom-verifikációs mérések, amelyeknél valamilyen, az élő szervezetet többé-kevésbé modellező közegbe (pl. vízfantom, szilárdvíz-fantom, humanoid-fantom, IMRT-fantom, stb.) helyezük be egy vagy több doziméterünket. Azonban így csak erősen véges számú mérési pontunk (illetve film esetén mérés-

si síkunk) lesz, a köztes térrészekre csak interpolálni tudjuk a dóziseloszlást. A relatív dózismérésre alkalmas eszközök széles táborában a gél-doziméterek az egyetlenek, amelyek valódi térbeli dóziseloszlást képesek nagy felbontásban megjeleníteni.

A *Fricke-gélekben* vas-szulfát oldatban lévő Fe^{2+} ionok vannak egyenletesen szétoszlatva zselatinban, agarózban vagy polivinil-acetát (PVA) mátrixban. Besugárzás hatására – direkt abszorpció vagy közvetítő szabadgyökök révén – ezek az ionok Fe^{3+} ionokká alakulnak át, ami paramágneses tulajdonságuk módosulásával is együtt jár. Ez a változás térbeli optikai vagy magmágneses rezonanciás (MR) módon mérhető; megjeleníthető a Fe^{3+} ionok térbeli megoszlása, ami egyben egy 3D relatív dózistérképnek felel meg. A módszer legfőbb nehézsége, hogy az idő teltével a módosult vas-ionok kialakulási helyüktől messzire diffundálódhatnak, azaz elkenődik a dóziseloszlás, tehát az expozíciót a képalkotásnak közvetlenül követnie kell.

A *polimer-gélek* alkotóegységei zselatin- vagy agaróz-mátrixban szétoszlatott monomerek (pl. akrilamid), amelyek sugárzásból elnyelt dózis hatására – annak mértékével arányosan – polimerizálódnak (20.10. ábra). Ez a változás MR-rel, CT-vel, optikai tomográfiával, vibrációs (IR, Raman)



20.10. ábra: Polimer gél, prosztata brachyterápiás kezelés dóziseloszlásának verifikációjához. A kalibrált MR-alapú kiértékelésből adódó dózisértékek összevethetők a besugárzási tervből kinyerhetővel

spektroszkópiával vagy akár ultrahanggal is feltérképezhető. Az MR-vizsgálatnál a relaxációs sebesség és a gél adott pontjában elnyelt dózis közötti egyértelmű kapcsolatot használjuk ki, azaz megfelelő kalibrációval megkaphatjuk a 3D dózistérképet. A módszer nagy előnye, hogy a gélek közel szövet-ekvivalensek, hiszen jelentős hányaduk víz, továbbá a sugárterápiás energiatarományban se a foton- se az elektronbesugárzásnak nincs se energia-, se dózisteljesítmény-függése. Ugyanakkor a kiértékelésnél használt mágneses tér és a hőmérséklet befolyásolja a kapott eredményt, ezeket korrigálni kell. Számolni kell továbbá bizonyos képtorzító hatásokkal (pl. folytatlagos polimerizáció, szilárdulás). Mindazonáltal ez a technika nagyon ígéretes relatív dozimetriai verifikációs módszer lehet tele- és brachyterápiás kezelések esetén egyaránt.

Egyéb dózismérők

Az *alanin/ESR detektorok* semleges kötőanyagba kevert alanin-molekulák, kis rúd vagy korong alakra préselve. Az ionizáló sugárzás hatására alanin-szabadgyökök képződnek, mennyiségük elektron-spin-rezonancia segítségével roncsolásmentesen kiolvasható. A módszer nagydózisú (>10Gy) dozimetriára alkalmas. Előnye, hogy az alanin (és a kötőanyag) szövetekvivalenciája miatt energiakorrekcióra nincs szükség, de a besugárzási hőmérsékletre, páratartalomra korrigálni kell. A TLD-hez hasonlóan a „felejtési”, „halványulási” effektusa is csekély (tehát megvan a postázhatóság, későbbi kiértékelés, intézetek közötti dozimetriai összehasonlítás lehetősége).

A *plasztik szcintillációs detektor* polimerizálódó műanyagba kevert szerves szcintillátor (azaz az ionizáló sugárzás energiáját fényre konvertáló anyag). A sugárzás hatására keletkező fotónokat optikai szállal a besugárzó helyiségen kívüli fotoelektron-sokszorozóba vezetjük, erősített elektromos jellé alakítjuk. A plasztik szcintillátorok a kémiai, mechanikai hatásoknak, nedvességnek jól ellenállnak. E doziméterek válasza a teljes terápiás dózistartományban lineáris, gyakorlatilag dózisteljesítmény-, irány- és energia-függetlenek, mi több, használatuk során nincs szükség nyomás- vagy hőmérséklet-korrekcióra sem. Ugyanakkor atomi kompozíció és elektronsűrűség szempontjából is közel víz-ekvivalensek. Parányira is készíthetők (<1 mm³), így nagy térbeli felbontást igénylő dozimetriára (nagy dózis-gradiensű régiók, felépülési régiók, határregiók mérésére, brachyterápiás forrás-közeli mérésekre) jól felhasználhatók.

A korábban ismertetett doziméterek legelterjedtebb képviselőinek előnyeit-hátrányait a 20.1. táblázat foglalja össze.

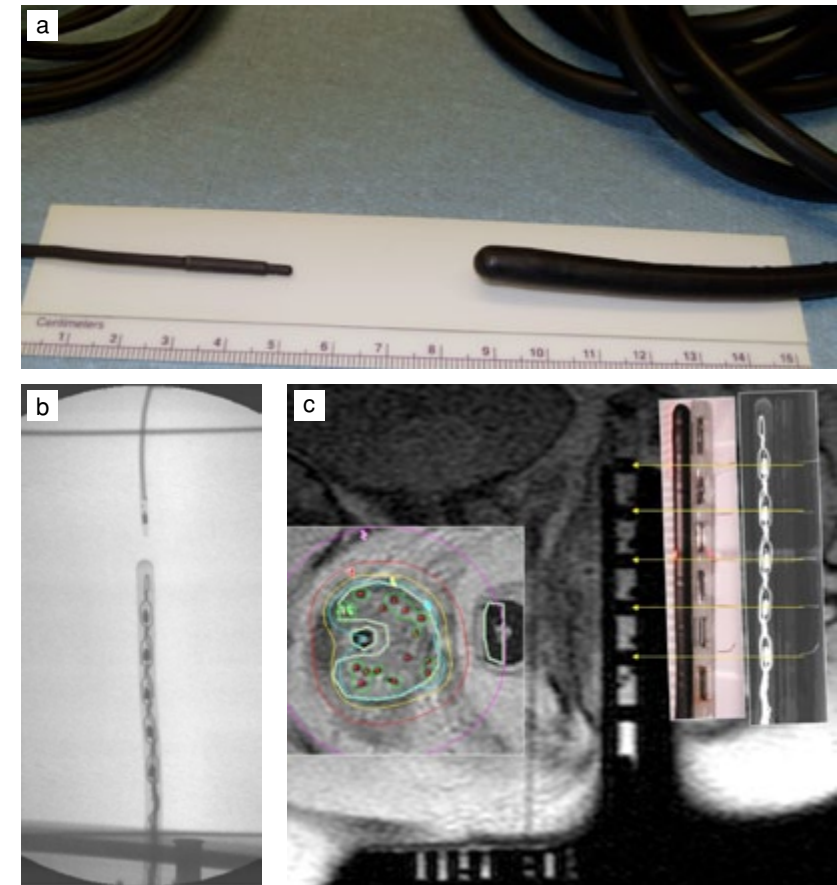
Befejezésül érdemes megemlíteni, hogy a korszerű, szofisztikált besugárzási módoknál a minőségbiztosítás magas színvonalát az adott technikához dedikáltan létrehozott komplex mérőrendszerek segíthetik (pl. speciális mérőfantomok és doziméterek, kiértékelő és döntéstámogató szoftverek stb.), amelyeknek egyes rész-elemeit jelenthetik az e fejezetben olvasható eszközök.

20.1. táblázat: A legelterjedtebb doziméter-típusok néhány fő jellegzetességének összehasonlítása.

Doziméter-típus	Előnyök	hátrányok
ionizációs kamra	pontosság mezőkalibrációra jól használható szükséges korrekciós faktorok jól ismertek azonnali („valós idejű”) kiolvasás	csatlakozókábeleket igényel nagyfeszültséget igényel nagyenergiájú dozimetriához sok korrekciós faktor szükséges
film	2D dóziseloszlás nagyon vékony – nem befolyásolja a sugarat nagy felbontás	sötétszoba, előhívó eszközök szükségesek nehéz az előhívás kontrollálása filmek, filmkötegek között eltérések lehetnek ismert dózisosokra épülő kalibrációt igényel energiafüggési problémák mezőkalibrációra nem alkalmas
TLD	kis méret – pontdózis mérés lehetősége több TLD együttes besugárzása is lehetséges változatos formában elérhető vannak lényegében szövet-ekvivalens típusai nem drága „postázható”	jeltörlődés a kiolvasás hatására könnyű elvéteni a kiolvasást nincs azonnali kiértékelés pontos eredményekhez nagyon gondosnak kell lenni a kalibrálás és kiolvasás időigényes mezőkalibrációra nem ajánlott
dióda	kis méret nagy érzékenység azonnali kiolvasás nem kell feszültségre kapcsolni egyszerű telepítés	összekötő kábeleket igényel hőmérsékletfüggés elnyelt dózissal változik az érzékenysége nehéz biztosítani a dióda-válasz állandóságát mezőkalibrációra nem használható

In vivo doziméterek

Sugárkezelés *alatt* a betegben közvetlenül dózist mérni csak speciális esetekben és korlátozottan lehetséges. Itt elsősorban a testüregek jöhetnek szóba, ha a kezelt elváltozás a közelben található. Esetenként lehetőség nyílik intersticiálisan vagy epidurálisan a tumorba vagy közvetlen közelébe dózismérőt elhelyezni. Teletéripiás kezelésnél a legelterjedtebb mód a doziméterek

**20.11. ábra:** In vivo doziméterek (PTW)

- a. Hólyagszonda és 5 csatornás rektumszonda (PTW). Félvezető detektorok, vizálló tokozásuk miatt jól alkalmazhatók testüregi (intracavitális) méréseknél.
- b. Röntgen átnézeti képük megmutatja a félvezető detektorok pontos helyét
- c. Rektumszonda alkalmazása MR-vezérelt prosztatata brachyterápiás kezelésnél. MR-kompatibilis „modellje” segítségével pontosan meghatározható a mérési pontok anatómiához viszonyított helyzete, így a valóságban mért és a tervezőrendszerrel számolt dózisértékek összevethetők

bőrfelszínre helyezése, ez történhet a be- és a kilépési sugárolalon egyaránt. Természetesen csak olyan mérőeszközök jöhetnek szóba, amelyek kis mértékben befolyásolják csak a sugárzást, sugárintenzitást. A legelterjedtebb testfelszínen alkalmazott in vivo dózismérők a félvezető detektor (20.11. ábra) és a TLD. Az in vivo dozimetriával lehetőség nyílik a valós kezelés minőségének ellenőrzésére, illetve valós idejű mérésnél a nem kívánatos túldozírozás elkerülésére (a kezelés időben történő leállításával).

Fantomok

A besugárzó készülékek sugárminőségének pontos feltérképezését, a tervezőrendszerek által igényelt mérési adatok meghatározását, illetve a besugárzási tervek kezelés *előtti* verifikációját ún. mérőfantomok segítségével végezhetjük. E fantomoknál alapfeltétel a dozimetriai szempontból minél szövetekvivalensebb anyagösszetétel, továbbá a megfelelő mértékű szórási feltételeket biztosító kellően nagy méret.

A *vízfantomok* kiválóan alkalmasak az összes alapvető dóziseloszlási adat mérésére. Maga a víz jól modellezi az izom és a légyszövetek sugárelnyelését és szórási tulajdonságait. A víz további nagy előnye, hogy könnyen hozzáférhető anyag, továbbá átjárható, azaz a detektort tetszőleges mérési pozícióba lehet mozgatni, illetve pásztázó módon is lehet benne mérni. Hátránya viszont, hogy csak vízálló detektorral használható, az ehhez szükséges detektortokat rendszerint vékony, víz-ekvivalens műanyag alkotja.

A *szilárdfantomok* bizonyos méréseknél a vízfantomok egyszerűbb alternatíváját jelentik. Az ideális szilárd fantom szövet illetve víz-ekvivalens, ennek legfőbb kritériumai: az azonos effektív atomszám, azonos grammonkénti elektronszám és az azonos sűrűség. A gyakorlatban használt anyagoknál ezek többé-kevésbé teljesülnek (20.2. táblázat). Mivel klinikai megavoltos készülékeknél a sugárzás és anyag közötti legjellemzőbb kölcsönhatástípus a Compton-szórás, ezért a víz-ekvivalencia legfőbb kritériuma a vízzel megegyező elektronsűrűség (elektronszám/cm³). Az elektronsűrűség (ρ_e) így számolható:

$$\rho_e = \rho_m \cdot N_A \cdot \left(\frac{Z}{A} \right),$$

ahol ρ_m a sűrűség, N_A az Avogadro-szám ($6,022 \times 10^{23}$), továbbá

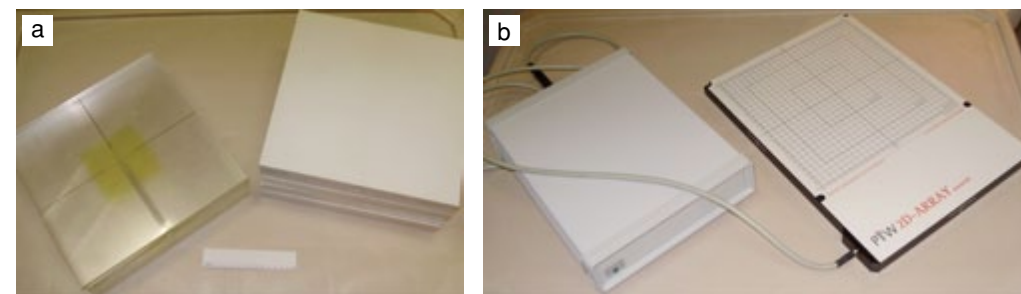
$$\frac{Z}{A} = \sum_i a_i \cdot \left(\frac{Z_i}{A_i} \right),$$

ahol a_i a Z_i atomszámú (rendszámú), A_i atomtömegű (mólnyi tömegű) elem súly-hányada. Sugár-dozimetriára a leggyakrabban használt szilárdfantom-anyagok a polisztrén, a plexi és az ún. szilárdvíz. A *szilárdvíz-fantom* a sugárterápiás energiatartományú foton- és elektronnyalábok dozimetriai kalibrációjához megalkotott epoxigyanta-alapú mérőközeg. A szilárdfantomok általában különböző vastagságú szeletekből állnak (pl. 1mm, 2mm, 5mm, 10mm), így például a mérési mélység finoman változtatható. Némelyik ilyen kamralapban a méréshez használt doziméter alakjának megfelelő furat is található, vagy maguk a doziméterek akár bele lehetnek integrálva a fantomba (20.12. ábra).

A *humanoid fantomok* mind anyagaikban, mint alakjukban az emberi testet igyekeznek dozimetriai szempontból modellezni. Bennük a különböző testszöveteket (izom, csont, tüdő, lég-

20. táblázat: Néhány fantom-anyag dozimetriai használhatóságot befolyásoló tulajdonságainak összehasonlítása

Név	Kémiai összetétel	Sűrűség (g/cm ³)	Grammonkénti elektronszám (x 10 ²³)	Effektív atomszám (Mayneord)
víz	H ₂ O	1,00	3,34	7,42
polisztrén	(C ₈ H ₈) _n	1,03–1,05	3,24	5,69
plexi	(C ₅ O ₂ H ₈) _n	1,16–1,2	3,24	6,48
polietilén	(CH ₂) _n	0,92	3,44	6,16
paraffin	C _n H _{2n+2}	0,87–0,91	3,44	5,42
szilárd víz	epoxigyanta alapú keverék	1,00	3,44	–



20.12. ábra: Szilárdfantomok (PTW)

- Plexi-fantom és szilárdvíz-fantom. A kamralapban lévő furat a használandó doziméterhez van pontosan hozzáigazítva.
- Kétdimenziós dóziseloszlás valós idejű mérésére alkalmas 729 ioncsatornás (a detektorokat magában foglaló) kamralap a hozzá tartozó elektronikai egységgel

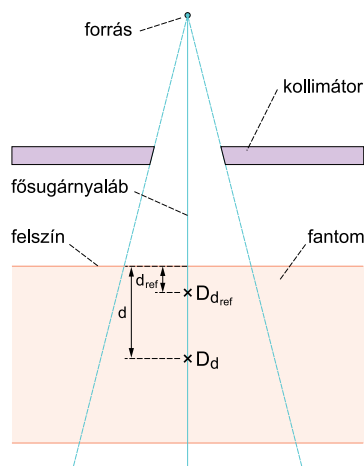
üreg) szimuláló anyagok található az emberi testnek megfelelő anatómiai elhelyezésben. A torzós transzverzálisan vékony szeletekre van vágva, illetve parányi üregek vannak kiképezve belül, ahova dozimétereket lehet behelyezni (és persze a szomszédos szeletek közé akár röntgenfilmet is tehetünk).

Alap dozimetriai mérések és számolások

Mélydózis-görbe

A betegben (vagy a mérőfantomban) a ráirányított ionizáló sugárzás következtében elnyelt dózis a mélységgel változik. Ez a változás függ a besugárzás energiájától (illetve energiaspektrumától), a mélységtől, a mezőmérettől, a forrástól mért távolságtól, sőt még a mező-kollimációs rendszer anyagától, geometriájától is. A besugárzástervező rendszereknél alapvető fontosságú a fősugár menti mélydózisváltozás, az ún. mélydózis-görbe meghatározása. E cél egyszerűbb tárgyalhatóságához különböző mennyiségek kerültek bevezetésre: pl. százalékos mélydózis, szövet-levegő hányados (tissue-air ratio=TAR), szövet-fantom hányados (tissue-phantom ratio=TPR), szövet-maximum hányados (tissue-maximum ratio=TMR). A mérés legpraktikusabb módja, ha vízfantomban kicsi ionizációs kamrával mérünk (finom felbontás, nagy pontosság, kicsi energiafüggés). A kamrát a vízben a fősugár mentén mozgatva mérjük a $D(d)$ dózist a különböző d mélységekben (20.13. ábra). Ha az így kapott görbét valamilyen d_{ref} referenciamélységre normalizáljuk, akkor az ún. százalékos mélydózis-görbét kapjuk:

$$P(d) = \frac{D(d)}{D(d_{ref})} \times 100(\%)$$

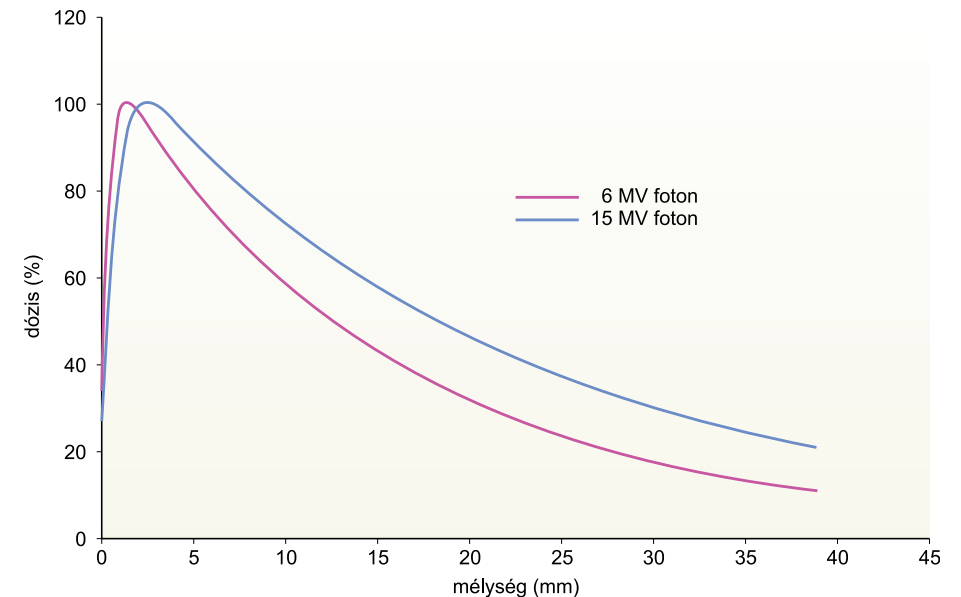


20.13. ábra: Mélydózis-görbe mérési elve.

A d_{ref} referenciamélységben elnyelt dózishoz normált, d mélységben elnyelt D_d dózis

a százalékos mélydózis: $P(d) = \frac{D(d)}{D(d_{ref})} \times 100(\%)$

A mérési pontot (mérődetektort) a fősugár mentén mozgatva vehetjük fel a százalékos mélydózis-görbét



121. ábra: Mélydózisgörbe SSD-függése 6 és 15MV-os fotonnyaláb esetén. Jól látszik a build-up effektus energiafüggése

Ortovoltos (≤ 400 kVp) vagy kisebb energiájú röntgensugárnál a referenciapont általában a felszín ($d_{ref}=0$). Nagyobb energiáknál az elnyelt dózismaximum helyén célszerű a referenciamélységet megválasztani a ($d_{ref}=d_{max}$). Ez a pont a növekvő energiával egyre mélyebbre kerül (pl. 6 MV-os fotonnál kb. 1,5 cm, míg 15 MV-osnál már kb. 3 cm mélyen van (20.14. ábra).

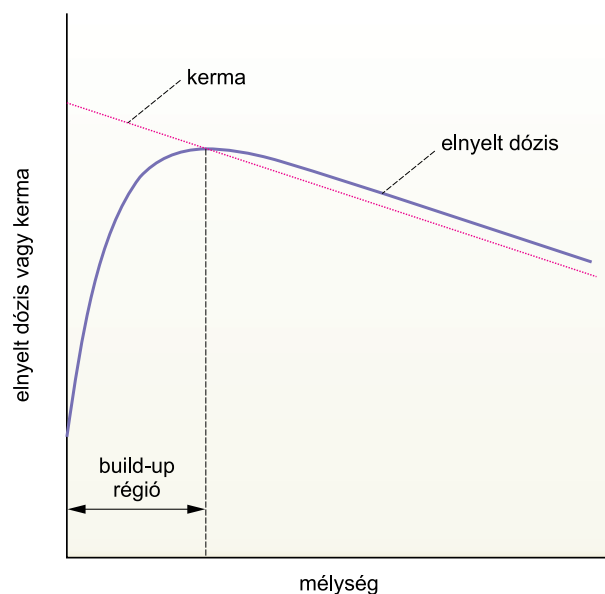
Build-up, kerma

A dózismaximum mélységén túl a százalékos mélydózis az energiával növekszik, azaz a nagyobb energiájú sugárzás mélydózisa a mélységgel lassabban cseng le. Ez érthető, ha belegondolunk, hogy a nagyobb energiájú sugárzás nagyobb áthatoló képességű is egyben. A távolságfüggő négyzetes fogyást és a szórást figyelmen kívül hagyva a százalékos mélydózis exponenciális csillapodást mutatna, tehát a sugárminőség (energiaspektruma) a rá és a közegre együttesen jellemző átlagos attenuációs koefficiensnek, csillapítási tényezőnek (μ_{att}) megfelelően alakítaná a százalékos mélydózist. A valóságban ugyanakkor az ortovoltos energia felett az energia növekedésével egyre kifejezettebb, egyre növekvő mélységig tartó ún. felszín alatti felépülést (build-up) tapasztalunk. Ezt a felszín és a dózismaximum mélysége közötti térrészt nevezzük dóziszfelépülési tartománynak vagy „build-up” zónának. Ennek megfelelően a növekvő energiájú sugár fokozódó

bőrkímélő hatással jár együtt. Ez az effektus segíti a kezelésekénél a mélyebben fekvő tumrok megfelelő dózisz ellátását a bőr-toleranciadózis meghaladása nélkül. A build-up effektus magyarázata a következő: a nagyenergiájú foton a beteget vagy a fantomot elérve a felszínről és a következő rétegekből nagysebességű elektronokat lök ki, amely elektronok energiájuk zömét indulási helyüktől bizonyos távolságban, mélységben adják le. Eddig a mélységig tehát a felszínen keltett elektronok energiafluxusa és a tőlük eredeztethető elnyelt dózis növekedni fog. Ugyanakkor a foton-energiafluxus, így az elektronkeltés is folyamatosan csökken a mélységgel. E két hatás eredőjeként az elnyelt dózis csak egy adott mélységtől kezd el csökkenni. Adott mélységben a közeg Δm tömegével elosztva a beeső (és a mélységgel értelemszerűen csökkenő számú) fotonok, mint töltetlen részecskék által felszabadított töltött részecskék (elektronok) ΔE_{tr} kezdeti mozgási energiáját az ún. *kerma*t kapjuk.

$$K = \frac{\Delta E_{tr}}{\Delta m}$$

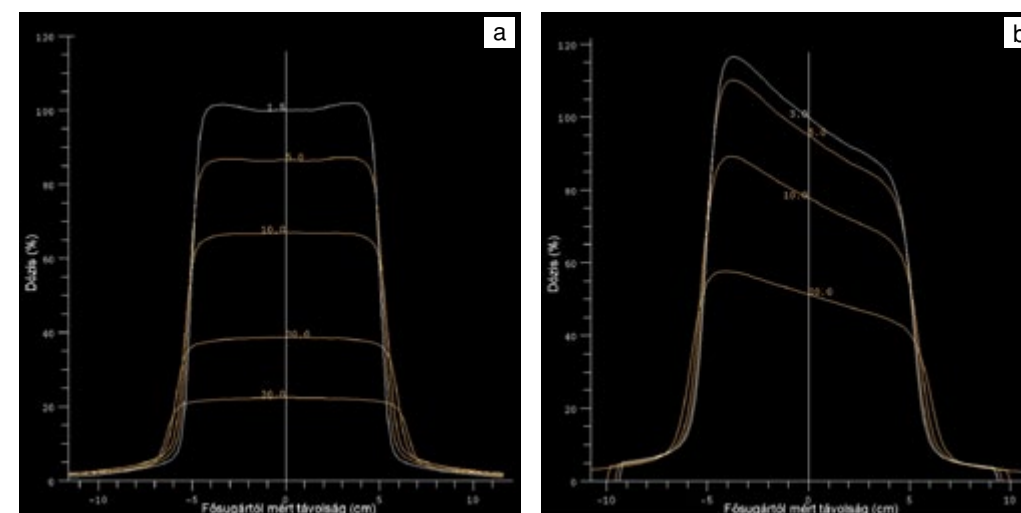
A kerma maximuma értelemszerűen a felszínen van (ott maximális a fotonfluxus) és csökken a mélységgel (20.15. ábra).



20.15. ábra: Az elnyelt dózis és a kerma mélység-függésének szemantikusa

Mezőméret-függés

Adott kollimátor-rendszeren áthaladó besugárzási mező mérete (pl. négyzetes mezőnél az él-hossza) a sugár-divergencia miatt a forrástól mért távolsággal növekszik. Ezt a méret adott távolságban eltérő lesz, ha azt geometriailag vagy dozimetriailag határozzuk meg. A geometriai mezőméret nem más, mint amit a forrás egy adott távolságban a fősugárral merőlegesen elhelyezett síkból „lát” „átnézve” a kollimátorrendszeren. Ezt láthatóvá tehetjük egy a síkra leképzett fénymezővel, ha (akár tükör segítségével csak virtuálisan) egy sugárforrásméretű fényforrást helyezünk a sugárforrás helyére. A dozimetriai mező ugyanezen a síkon „elmosódott” szélű, mert a sugárzási téren kívülről befelé haladva a dózis nem hirtelen ugrik fel a mezőn belüli szintig, hanem a széleknél fokozatosan emelkedik, azaz a mezőnek *félárnyéka* (penumbra) van. Ez a félárnyék az energiával, illetve a besugárzott közegbeli mélységgel arányosan kiszélesedik. Jól látszik ez a tervezőrendszerek számolási algoritmusainak jelentős bemeneti adatállományát képző ún. *dózisprofil görbéken* (20.16. ábra), amelyeket – tervezőrendszer-függően – különböző mélységekben, különböző mezőalakoknál (pl. négyzetes, téglalap...) és méreteknél (pl. ...5 cm × 5 cm, 7 cm × 7 cm, 10 cm × 10 cm...), különböző irányokban (vízszintes, függőleges, átlós...) szükséges kimérni. A fősugárra merőleges síkban fekvő, a fősugarat keresztező, maximális dózisértékre normált ún. százalékos dózisprofil-görbe két oldalán lévő félárnyék-szakaszán önkényesen kijelölünk egy-egy pontot – kézenfekvő választás pl. az 50%-nak megfelelő pontok kijelölése – amely pontok távolsága a dozimetriai mezőméretet jelenti.



20.16. ábra: Vízfantomban mért dózisprofilok, különböző mélységekben (a grafikonokon lévő számok cm-ben értendők)
a. 6 MV foton, nyílt mező, b. 15 MV foton, (45°-ban) ékelt mező

A növekvő mezőméret nyilvánvalóan növekvő szórt foton-hányaddal jár együtt (nagyobb környezetből érkeznek egy adott pontba szórt fotonok), azaz a százalékos mélydózis-göbén is növekedést okoz, tehát egy adott gyorsító-energián és sugárteljesítménynél adott mélységben adott dózis leadásához nagyobb mezőméretnél rövidebb (a gyorsítóknál „monitoregységnek” nevezett mennyiségben megadott) sugárzási idő szükséges. Ám a szórt foton hányad a nagyobb energiáknál egyre kisebb, mert a nagyenergiájú fotonok zömmel előre (a haladási irány fele) szórnak, így a mezőméret-függés nagyobb energiáknál kevésbé kifejeződik.

A sugárterápiás mezők (tervezőrendszerek által igényelt) százalékos mélydózisai általában négyzetes mezőkre vannak meghatározva. A mért eredményeket táblázatba foglalva felhasználhatjuk egyszerű besugárzásoknál a dózisokhoz tartozó besugárzási idők ún. 2D dózisszámításokhoz (20.3. táblázat). E táblázatok nem négyzetes, hanem más, egyszerűbb (kör, téglalap...) mezőkhöz is felhasználhatók, ha ezeket az alakzatokat dozimetriailag ekvivalens négyzetes mezőkké tudjuk konvertálni. E célból léteznek ún. fél-empirikus számítási módszerek, közülük a legnépszerűbb az ekvivalens mezők megegyező terület/kerület (T/K) hányadosát feltételező, Sterling és munkatársai által kidolgozott módszer. Eszerint tehát pl. egy a és b oldalhosszúságú téglalap alakú mező ekvivalens c oldalhosszúságú mezőmérete az alábbiak szerint számolható:

$$\frac{T_{\text{téglalap}}}{K_{\text{téglalap}}} = \frac{T_{\text{négyzet}}}{K_{\text{négyzet}}},$$

azaz

$$\frac{T_{\text{téglalap}}}{K_{\text{téglalap}}} = \frac{c^2}{4c} = \frac{c}{4},$$

tehát

$$c = \frac{4T_{\text{téglalap}}}{K_{\text{téglalap}}},$$

vagyis az ekvivalens négyzetes mező oldalhossza:

$$c = \frac{4ab}{2(a+b)},$$

azaz

$$c = \frac{2ab}{a+b}.$$

Teljesen hasonlóan számítható pl. ekvivalens körmező is, aminek r sugara (abból a feltételezésből kiindulva, hogy az ekvivalens négyzetes és kör alakú mező méretei megegyeznek):

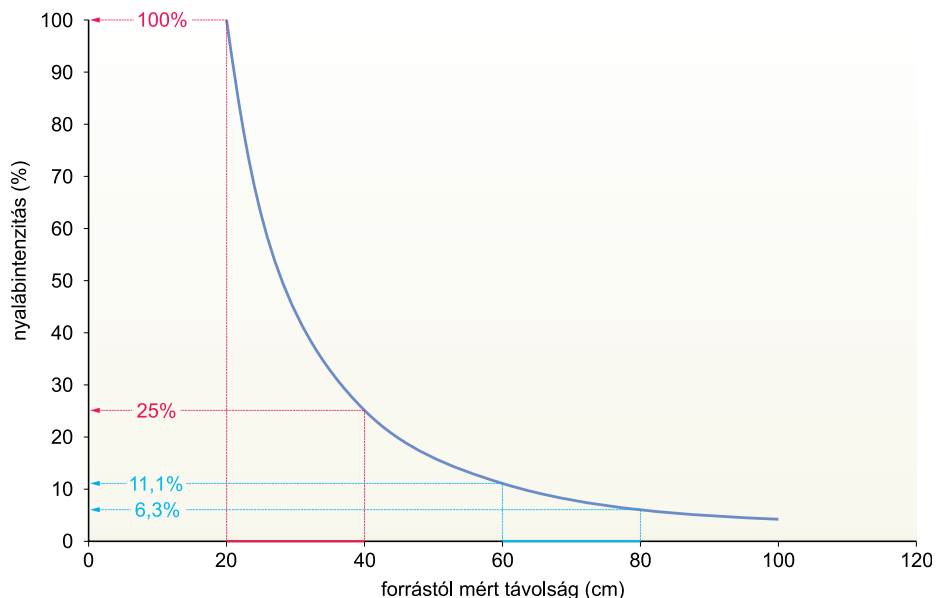
$$r = \frac{2ab}{\sqrt{\pi}(a+b)}.$$

3. táblázat: 2D izocentrikus dózisszámoláshoz használatos táblázat (6 MV foton). Balról jobbra a kimért négyzetes mezők, fentről lefele az izocentrikus besugárzáshoz tartozó fókuszfelszín távolságok függvényében a táblázatértékek az 1Gy dózis leadásához szükséges monitoregységet (MU) tartalmazzák

FSD (cm)	04x04	05x05	06x06	07x07	08x08	10x10	12x12	14x14	15x15	17x17	20x20	25x25	30x30	35x35	40x40
100.0	206	200	194	189	184	176	170	164	161	157	150	141	133	128	124
99.5	134	131	128	126	124	121	118	116	115	113	110	107	104	101	100
99.0	110	107	106	104	103	101	99	98	97	96	95	93	92	91	91
98.5	105	103	101	100	99	97	96	94	94	93	92	91	90	90	89
98.0	105	103	101	100	99	97	95	94	94	93	92	91	90	90	90
97.5	106	104	102	101	100	98	96	95	95	94	93	92	91	91	90
97.0	108	106	104	102	101	99	98	96	96	95	94	93	92	91	91
96.5	110	107	105	104	102	100	99	98	97	96	95	94	93	92	92
96.0	112	109	107	106	104	102	100	99	98	97	96	95	94	93	93
95.0	116	113	111	109	107	104	103	101	100	100	98	97	95	95	94
94.0	121	118	115	113	111	108	105	104	103	102	100	99	97	97	96
93.0	126	122	119	117	115	111	109	107	106	105	103	101	100	99	98
92.0	132	127	124	121	119	115	112	110	109	108	106	104	102	101	101
91.0	137	133	129	126	123	119	116	114	112	111	109	107	105	104	103
90.0	143	138	134	131	128	123	120	117	116	114	112	110	107	106	106
89.0	150	144	140	136	133	128	124	121	120	118	115	113	110	109	108
88.0	156	150	146	141	138	132	128	125	124	122	119	116	113	112	111
87.0	163	157	151	147	143	137	133	130	128	126	122	119	117	115	114
86.0	170	163	158	153	149	142	137	134	132	130	126	123	120	118	117
85.0	177	170	165	159	155	148	143	139	137	134	130	126	123	122	120
84.0	185	177	171	166	161	153	148	144	141	139	135	130	127	125	124

Forrás-felszín távolságtól függés

Pontforrásból kiinduló fotonnyaláb fluxusa, intenzitása a forrástól mért távolsággal négyzetesen fordítottan arányos (*négyzetes fogyás*). Ugyan a klinikai sugárforrás nem pontszerű, de „normál” felszín-távolságnál (=source-surface distance=SSD) annak tekinthető (ez rendszerint több tíz cm nagyságrendbe esik). Az egzakt négyzetes fogyást torzítja a forrás és a felszín közötti közegbeli (levető) szórással, illetve a mező-kollimációs rendszer jelenléte. A görbe meredeksége tehát a távolsággal csökken, azaz nagyobb SSD esetén a százalékos mélydózis (ez egy normált, relatív görbel) grafikonja kevésbé meredek lefutású. Tehát mélyebben fekvő tumorok kezelésekor célszerű az SSD-t minél nagyobbobbnak választani, így viszont – ugyancsak a négyzetes fogyás, a nyaláb-intenzitás meredek csökkenése miatt (20.17. ábra) – a kezelési idő lesz egyre hosszabb. Ésszerű kompromisszumot kell tehát kötni: a 80-100 cm körüli SSD, ami a lineáris gyorsítókra jellemző, annak tekinthető.



20.17. ábra: Nyalábintenzitás távolságfüggése.

A közegbeli csillapítást figyelmen kívül hagyva pontszerű(nek tekinthető) forrás körül a nyalábintenzitás a távolsággal négyzetesen csökken. Például a forrástól mért 20 és 40 cm távolság között az intenzitás 75%-kal csökken (ha 100%-nak választjuk 20 cm távolságban az intenzitást, akkor 100-ról 25%-ra), ugyanakkor 60 és 80 cm között csak kb. 44%-kal (11,11-ről 6,25%-ra).

Tehát a nyalábintenzitás a forrástól mért távolsággal meredeken esik, ugyanakkor nagyobb távolságban azonos hosszban kisebb a százalékos csökkenés

Mélység-függés

A leggyakoribb besugárzási mód *izocentrikus*: azaz a gantry forgatásával különböző irányokból (akár mozgás közben – ív-besugárzás esetén) sugarazunk úgy, hogy a fősugár-tengelyek metszéspontja közös és metszi a gantry forgástengelyét. Ezt a pontot nevezzük *izocentrumnak*. A beteget mindeközben nem mozdítjuk, vagy legfeljebb (a kezelőasztallal együtt) elfordítjuk egy szintén ezen a ponton átmenő (függőleges) tengely körül (ún. nonkoplanáris, tehát nem a beteg valamely axiális síkjába eső fősugár irányú besugárzási mezőt létrehozva). Az izocentrumot általában célszerű a tumor közepe tájára pozícionálni. Az így végrehajtott kezelés során az SSD a különböző mezőirányokból más és más lesz. Ez a dózisszámolás szempontjából kényelmetlen következmény, ezt hivatott orvosolni az ún. szövet-levegő hányados (tissue-air ratio=*TAR*) bevezetése.

Meghatározása: egy adott fantombeli, a fantom felszínétől d mélységben található pontban mért dózis (D_d) és ugyanazon pontban, de szabad levegőn (ugyanolyan körülmények között) mért dózis (D_{fs} ; fs=„free space”) hányadosa. Ez a mennyiség adott sugárminőség esetén függeni fog a d mélységtől és a d mélységben lévő r_d mezőmérettől:

$$TAR(d, r_d) = \frac{D_d}{D_{fs}}$$

Ez a mennyiség a klinikai távolságok tartományában a távolságtól függést 2% alatt tartja, mert ugyanazon pontban mért dózisokat osztunk egymással, tehát a foton-fluxus távolságfüggése (a négyzetes fogyás) kiesik, azaz a *TAR*-t csak az attenuáció és a szórás miatti dóziszváltozás befolyásolja. A direkt sugár a közegben a mélységgel exponenciálisan csillapul, azaz a *TAR* a d mélységtől függ, de az *SSD*-tól nem. A szórt sugárkomponens járulékát már nehezebb számolni, de megmutatható, hogy a sugár-divergenciától szinte független, csak a mélységtől és az adott mélységbeli mezőmérettől függ. Ezeken kívül a *TAR* jelentős energia-függést is mutat (a mélydózishoz hasonlóan).

Ha a fősugár-menti dózismaximum helyének megfelelő mélységhez határozzuk meg a *TAR*-t, akkor kapjuk (kisebb energiájú, felszín-közeli dózismaximummal rendelkező sugárzásokra) az ún. *viasszórásifaktort* (backscatter factor=*BSF*):

$$BSF = \frac{D_{max}}{D_{fs}} = TAR(d_{max}, r_{d_{max}})$$

(Ugyanezt a mennyiséget nagyobb energiájú esetben, ahol $d_{max} > 0$, csúcs-szórásifaktornak (peakscatter factor=*PSF*) nevezzük.) A *BSF* a *TAR*-hoz hasonlóan (hiszen egy speciális helyen lévő *TAR* értékről van szó) ugyancsak független a forrástól mért távolságtól, csak a sugárminőségtől és a mezőmérettől függ. Érdekesség, hogy ortovoltos sugárnál nagy mezőméret esetén akár 1,5 is lehet az értéke, azaz a felszín közelében (ez humán besugárzásnál a bőrt jelenti) a szabad levegőhöz viszonyítva 50%-os dózistöbbletet is jelenthet. Nagyobb energiáknál (pl. Co-60 besugárzó, vagy MV-os lineáris gyorsítók) már jóval kisebb a viasszórás, pl. 10 cm × 10 cm-es mezőméretnél Co-60 sugár esetén mindössze 1,036 az értéke, azaz a dózismaximum helyén a közeg hatására csak 3,6%-kal nagyobb dózis nyelődik el, mint ugyanott levegőben. Nyilvánvaló, hogy a dózisz-növekmény a szórás hatásának tudható be, viszont a viasszórás az energia növelésével csökken.

A *TAR* és a százalékos mélydózis közötti kapcsolatra levezethető az alábbi összefüggés:

$$P(d, r, f) = TAR(d, r_d) \cdot \frac{1}{BSF(r)} \cdot \left(\frac{f + d_{max}}{f + d} \right)^2 \cdot 100(\%)$$

Szórás járulék

A *szórás-levegő hányados* (scatter-air ratio=SAR) a közegbeli szórt dózis számolására szolgál. Egy fantom adott pontjában a szórt dózis és az ugyanott levegőben mérhető dózis hányadosát nevezzük így. Ez a mennyiség főleg szabálytalan alakú mezők dozimetriájánál lehet hasznunkra. Nyilvánvaló, hogy – a TAR-hoz hasonlóan – a SAR is független a forrás-felszín távolságtól, viszont függ a sugárenergiától, a mélységtől és a mezőmérettől is. Mivel a szórt dózis a fantom egy adott pontjában a teljes dózis és az elsődleges dózis különbsége, a szórás-levegő hányados matematikailag egyszerűen megadható az adott mező és egy (idealisztikus) 0 cm × 0 cm méretű mező TAR-jának különbségeként:

$$SAR(d,rd)=TAR(d,rd)-TAR(d,0),$$

ahol a $TAR(d,r)$ reprezentálja az elsődleges (tehát közvetlenül a forrásból származó) sugárkomponenst.

Talán a fent leírtakból is kitűnik, hogy az ionizáló sugárzás által az anyagban elnyelt dózist milyen sok tényező befolyásolja, amely hatások korrekt és áttekinthető tárgyalásához milyen sok fizikai fogalom bevezetése és alkalmazása szükséges. (Pedig az előzőekben még csak általánosan tárgyaltunk néhány sugárhatást. A leírt mérési és számolási eljárások, csak egy szűk, viszonylag könnyen értelmezhető keresztmetszetet adtak a dozimetria fogalomrendszerének rendkívül széles tárházából. Többek között nem tárgyaltuk benne a *besugárzás-terezés* szintén a dozimetria fogalomrendszerébe tartozó részeit sem.)

Irodalom

1. Ervin B. Podgorsak, Ph.D.: *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY VIENNA, AUSTRIA, 2003.
2. F.M. Khan, *The Physics of Radiation Therapy, 2nd ed.*, Williams & Wilkins, Baltimore (1994)
3. Van Loon R., Van Tiggelen R.: *Radiation Dosimetry in Medical Exposure*, 2004. (<http://www.radiology-museum.be/Pdf/RADIATIONDOSIMETRY.pdf>)
4. Csete István: A sugárvédelemben használatos mennyiségek és azok mérési lehetőségei, *Fizikai Szemle* 2004/7, 211-216.

21. SPECIÁLIS TECHNIKÁK

A stereotaxiás besugárzások gyakorlati kérdései

Bevezetés

Stereotaxia, azaz a target-céltérfogat térbeli elhelyezkedése által vezérelt irradiáció tágabb értelemben minden besugárzási módszerre érvényes. Az elnevezést azonban kis körülírt céltérfogatok emelt frakciódózisú, nagy pontosságú, maximális ép szöveti védelem melletti kezelésére használjuk.

„Kis” céltérfogaton az érintett szerv, struktúra összvolumenéhez képest csekély tömeget értjük. Ez többnyire cm nagyságrendű legnagyobb átmérőjű elváltozást jelent: agyban maximum 3-4 cm-t, extracranialis szervekben legfeljebb 5-6 cm-t.

„Emelt” frakciódózis: egyszeri 13-25 Gy esetén stereotaxiás sugársebészetről (SRS: stereotaxic radiosurgery) beszélünk, hypofrakcionált 4x7 Gy, 3x12 Gy, akár 3x20 Gy stb. kiszolgáltatása esetén stereotaxiás radioterápiát (SRT: stereotaxic radiotherapy) végzünk.

A „nagy pontosság” azt jelenti, hogy besugárzástervezésnél a *képalkotón észlelt daganatnagyság* (GTV: gross tumor volume) a még *daganatos érintettség esélyével bíró klinikai céltérfogat* (CTV: clinical target volume) és a *tervezési célvolumen* (PTV: planning target volume) gyakorlatilag megegyezik. Természetesen a PTV meghatározásánál a tervezéshez használt képalkotás feloldó képessége, a target élettani elmozdulásai és a használt betegpozicionálási módszer korlátai némi engedményre készíthetnek.

Megjegyzés: A képalkotón nem látható **mikroszópos terjedés**, a képalkotónak a valósághoz képest való torzítása, MR használata esetén a képfúzió bizonytalansága a GTV to CTV margó = 0 koncepciót megkérdőjelezi, még akkor is, ha sok centrum az intracranialis stereotaxiás kezelési gyakorlatban ezt alkalmazza. Hasonlóképpen a CTV to PTV margó sem lehet nulla, ha a betegbeállítási pontosságot és legalább a besugárzó geometriai-mechanikai pontosságát nézzük.

A fentiek miatt extracranialis kezeléseknél a GTV to PTV teljes margó 5-10 mm, úgy, hogy vagy van légzéskövetés/kapuzás, vagy a légzési elmozdulás ezen felül már be lett számítva a kontúrozásba (pl.: 4D CT, vagy ki- és belézési CT-ben is történt kontúrozás).

A „maximális ép szöveti védelem” követelményének pedig egy stereotaxiás besugárzási terv – és persze a kezelés kivitelezése – akkor felel meg, ha a dózisesés a targeten kívül az ép szövetek felé mm-enként legalább 15-20.

A stereotaxiás besugárzások technikája általában:

- a) rögzített testhelyzetben diagnosztika
 - b) 3D besugárzási terv a rögzítőhöz viszonyítva
 - c) reprodukált rögzített pozícióban kezelés
- Ad a) A betegrögzítés legközkeletűbb módja valamilyen rögzítő keret vagy thermoplasticus maszk, de ismertek már thermografikus test-markerek, bolusok is, sőt a sugárforrással egybeépített egyidejű képalkotó berendezések esetén a legegyszerűbb betegfektető eszközök is elégségesek lehetnek. Lényeg, hogy a besugárzás-tervezés céljára készülő képalkotás már a majdani – rögzített és reprodukálható – kezelési testhelyzetben történjék.
- Ad b) A 3D tervezésnél a target, a beteg és a rögzítő eszköz egy egységet képez, minden paramétert ezekre együttesen kell meghatározni.
- Ad c) A kezelés végrehajtásakor a beteg és a rögzítő egymáshoz viszonyított pozíciójának ellenőrzése után már csak a rögzítőt kell a sugárforrás pozicionáló lézer fényeihez beállítani.

A stereotaxiás besugárzások formái

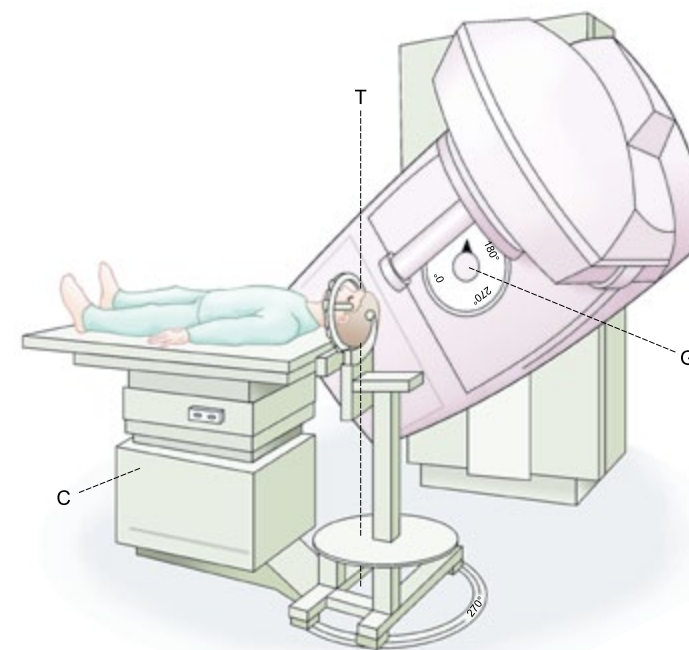
1. Agyi stereotaxiás sugársebészet
2. Extracranialis stereotaxiás sugárterápia

Agyi stereotaxiás sugársebészet**Indikációi**

Az agyi pontbesugárzás leggyakoribb indikációja az agyi metastasisok kezelése, de a jóindulatú acusticus neurinoma, az arteriovenosus malformációk és a korai – kis kiterjedésű primer agydaganatok is jó eséllyel gyógyíthatók ezzel a módszerrel (egyéb jóindulatú daganatok: hypofízis adenóma, meningeoma, glomus jugulare tumor).

Eszközei

A) Lineáris gyorsító: az eljárás céljaira átalakított, ill. felszerelt „dedikált” LINAC (21.1. ábra) mozgó – úgynevezett ív – besugárzással az izocenterbe helyezett target nagy pontosságú sugárkezelésére alkalmas. A környező ép szövetek sugárterhelése tovább redukálható, ha az ívbesugárzás beesési síkját a kezelés során változtatjuk – azaz a dózis mindig más és más ép szöveti állományon keresztül éri el a célvolument. Az ún. noncoplanaris mozgó besugárzás eléréséhez a kezelőasztal fogószámolyát 45, 90, i. 315 és 270 fokra elfordítva a gyorsító és az asztalzsámoly



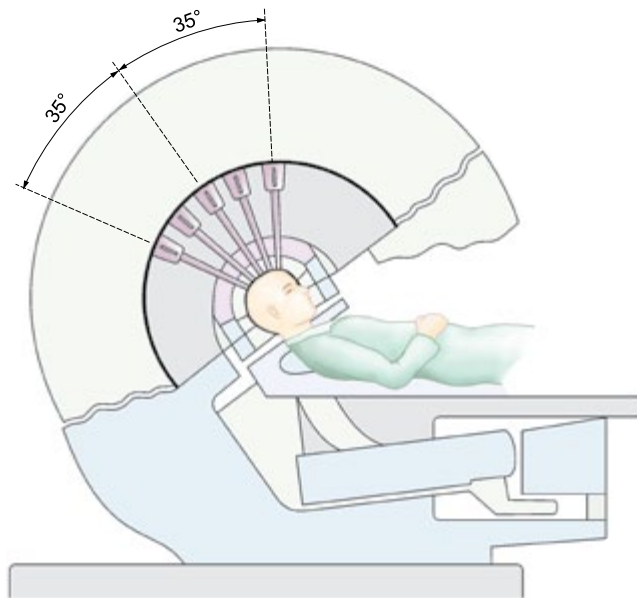
21.1. ábra: Agyi stereotaxiás besugárzáshoz dedikált lineáris gyorsító, a zsámoly forgástengelye (T), a gantry izocentera (G) minden beállított síkban (C) egy pontba esik

közös forgáspontjában maradó target coronalis, sagitalis, valamint jobb és bal parasagitalis beesési síkból kapja meg az előírt dózist. Erre a több ívű és több síkú mozgóbesugárzásra természetesen a gömb formájú célvolumenek a legalkalmasabbak. Szabálytalan térfogatot több izocenterbe beállított gömbökkel lehet lefedni, ilyenkor az összelapolódás és az aludózás elkerülése különös figyelmet igényel.

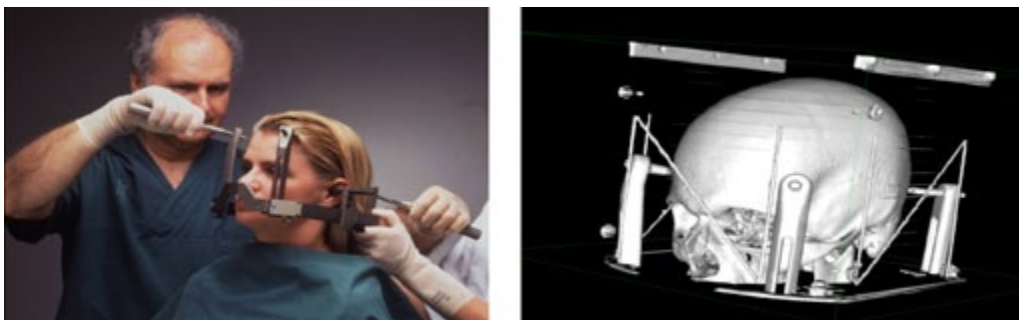
- B) Gamma kés: a stereotaxiás agyi besugárzásra kifejlesztett célgép. (21.2. ábra). Többszörös állómezős technikával dolgozik, sugárforrásai Co60 γ töltetek. Félgömb paláston elhelyezett, az izocenterre centrált furatok képezik a besugárzási mezőket. Aszerint, hogy az automatika melyik furatba helyez töltetet – és mennyi időre – az elnyelt dózis és annak eloszlása modulálható.
- C) Az egyéb, pontbesugárzásra is alkalmas, robot technikával működő modern sugárforrások (Cyber Knife, tomoterápiák stb.).

Végrehajtásának lépései

1. *Keretfelhelyezés:* A stereotaxiás fejtartó keretet a koponyacsontra – rendszerint homlok és tarkójára – helyi érzéstelenítésben készített furatok segítségével rögzítik (21.3. ábra). Léteznek



21.2. ábra: Gamma kés: többszörös állómezős, Co 60 γ töltetekkel működő agyi stereotaxiás célgép (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)



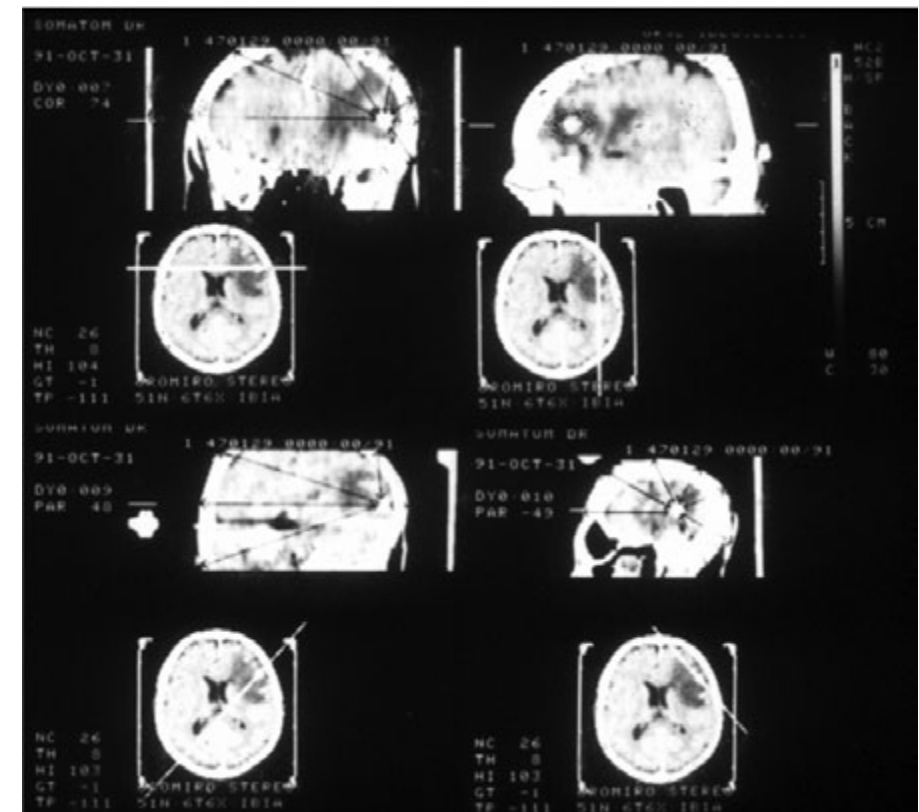
21.3. ábra: Stereotaxiás fejtartó keret felhelyezése lokál anesztéziában és annak virtuális rekonstrukciója (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)

harapással fixálható, orrnyeregre támaszkodó keretek is, de ezek pontossága és tolerálhatósága kisebb.

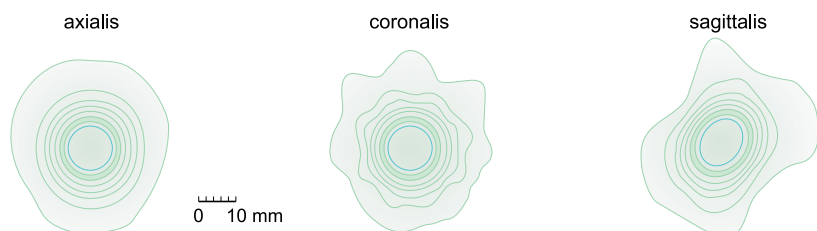
2. *Diagnosztikus képalkotás:* A szelet képalkotás (CT, MR, PET – lehetőségektől függően) a beteg – illetve a keret és a benne rögzített koponya pozicionálásával kezdődik. A keretnek a képalkotó középpontjába való helyezése azért fontos, mert a kezelendő agyi elváltozás pozíciója a

továbbiakban a keret **x**, **y** és **z** koordinátaíhoz viszonyítva határozható meg. A vizsgálat eredményét térben, és a majdani besugárzási síkokban is meg kell tudni jeleníteni (21.4. ábra).

3. *Besugárzástervezés:* A target meghatározása ($GTV \approx CTV \approx PTV$) az idegsebész és a sugárterapeuta közös feladata, a kímélendő struktúrákat a sugárfizikussal együtt jelölik ki. (Pl. a besugárzási sík ne haladjon át a szemlencséken, stb.). A dózisszámítás Lineáris Gyorsítóval végzett beavatkozásnál hagyományosan a 80%-os izodózis görbére, Gamma késnél az 50%-ra történik. Az összdózist a kezelendő célvolumen nagysága, szövettani típusa és lokalizációja alapján határozzák meg. A különböző számítógépes besugárzástervezési rendszerek ismertetése itt nem cél, lényegük hogy akár a többvív noncoplanaris mozgó besugárzás, akár a többszörös állómezős technika által elért dóziseloszlást térben pontosan, a rögzítő keret koordinátaíhoz képest megbízhatóan ábrázolják (21.5. ábra).



21.4. ábra: Noncoplanaris besugárzás tervezéséhez CT-rekonstrukciók az egyes sugárkezelési síkokban



21.5. ábra: Izodózis görbék a coronalis, sagittalis és axiális síkokban történő agyi pontbesugárzásnál

4. **Betegpozicionálás:** A fejtartó keret rögzítése a sugárforrás alatt két módon lehetséges:
 - a kezelőasztal végére aplikált befogó mechanikával: előnye a könnyebb kezelhetőség, hátránya viszont az asztal óhatatlan néhány mm-es „kotyogása” és az emiatti folyamatos utánállítás. (kivétel a Gamma kés önbeálló kezelőasztala);
 - a forgósámolyra az asztaltól függetlenül rögzített állvány: előnye a szilárd mechanikai pontosság, hátránya a besugárzó fej mozgási íveinek beszűkítése. Mivel az asztalon fekvő beteg és az állványhoz rögzített koponya egymáshoz viszonyítva semmiképp nem mozdulhat el (nyaki gerinc trauma veszélye!), az asztal tengelyforgását blokkolni kell (csak a számszóly foroghat) és az asztalmagasságot mechanikusan is ki kell támasztani az elektromos fékek meghibásodása, áramszünet stb. esetére. Minden keretbefogó mechanikának a sugárforrás és az asztal közös izocenteréhez képest a tér mindhárom irányában mm pontosságú állíthatósággal kell rendelkeznie.
5. **A kezelés végrehajtása:** A kezelőasztalon fekvő, a tér mindhárom irányában pozicionált fejtartó keretben elhelyezett beteg helyzetét két egymástól független személynek kell ellenőrizni, majd írásbeli ellenjegyzésüket követően a tervezett besugárzási íveket a gantry-val kézi vezérléssel még a kezelőhelyiségben le kell futtatni: ha a besugárzó fej sem az asztallal, sem a beteggel nem ütközik, az ívbesugárzás a kezelőpultról végrehajtható. Az eljárást ajánlatos minden besugárzási sík átállítása esetén a kezelőhelyiségben megismételni, nem vakon bízva a pultról állítható automatikában.
6. **Keretlevétel:** A kezelés végeztével a beteg levétele a fejtartó keret rögzítésének kioldásával kezdődik, majd a koponya (és a rajta lévő keret) kézben tartásával lehet a kezelőasztalt leengedni, a beteget felültetni és leszállítani. A koponyára rögzítő tüskék kioldása és a keret leemelése után a calvarium furatok bőrvarrattal történő zárása, szükség szerint tapasszal való fedése következik.

Mellékhatásai

Korai, a kezelést közvetlenül vagy pár órán belül követő mellékhatás lehet az agyödema reaktív fokozódása, ezért a betegeket a beavatkozás előtt rutinszerűen premedikáljuk. Rendszerint per

os steroid elégséges. A funkcionális mellékhatások a kezelt target lokalizációjától függően alakulhatnak ki (pl. látóközpont közelinél szikralátás, acusticus neurinómánál fülcsengés stb.) és pár órán belül spontán rendeződnek. Késői helyi mellékhatásként a radionecrosis hetekkel-hónapokkal a beavatkozás után jelentkezhet, szerencsére ritka. Gondos besugárzástervezéssel, dozírozással és kezeléskivitelezéssel megelőzhető, ritkán kerül sor miatta idegsebészeti feltárássra. Korai általános mellékhatásként a betegek gyakran panaszkodnak levertségre, fáradtságra, mely pihentetésre spontán rendeződik.

A késői általános mellékhatásként az irodalomban említett elbutulás a modern technikával végzett stereotaxiás agyi sugársebészetet követően gyakorlatilag már nem fordul elő.

	Korai	Késői
Helyi	Oedema fokozódás ~8% Functionalis ~6%	Radionecrosis 2%
Általános	Levertség 15-20%	Demencia, Retardatio: Ø

Eredményei

Az agyi pontbesugárzás eredményét elsősorban a helyi válasz (LTC: local tumor control) alapján mérjük le. Ez agyi áttéteknél és primer agydaganatoknál 78-86%, mely 1-2 hónap utáni kontroll képalkotókkal állapítható meg. Az áttétesek túlélése több más tényező (a primer tumor állapota, egyéb extracranialis áttétek megléte, életkor, ált. állapot) függvénye. A nem malignus elváltozások (acusticus neurinoma, AVM) regressioja stereotaxiás agyi sugársebészet után lassú – akár 1-2 év is lehet – de gyakorlatilag 90%-ot meghaladóan bekövetkezik.

Extracranialis stereotaxiás sugárterápia

Indikációi

A test alább felsorolt területein lévő 3-5, max. 7 cm nagyságú elváltozások kuratív vagy palliatív indikációjú stereotaxiás besugárzása jön szóba: pajzsmirigy, tüdő, mediastinum, máj, vese, mellékvese, csont, retroperitonealis, ill. paraaortikus-parailiacalis nyirokcsomók fej-nyaki prostata, nőgyógyászati tumorok hematogén, vagy lymphogén áttéteinek kezelésére. Alkalmazása megfontolandó a hólyag és rektumelváltozások kezelésére a környező szövetek sugárérzékenysége, a szervek kifejezett élettani elmozdulása, ill. technikai okok miatt.

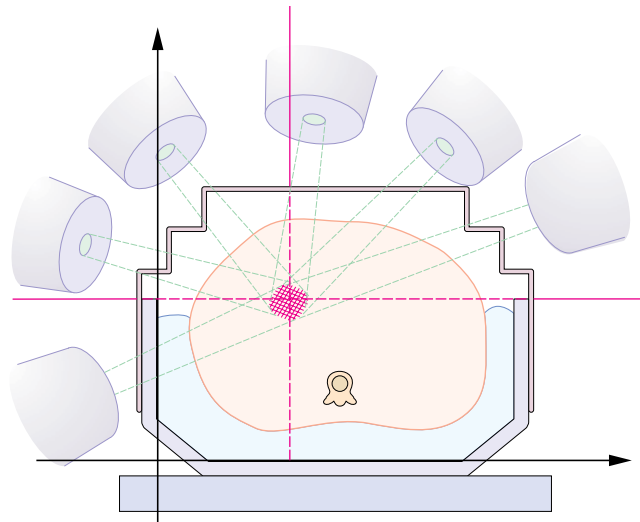
Eszközei

- A) Dedikált Lineáris gyorsító: többszörös állómezős technikával, szükség esetén noncoplanaris beesési síkból történő célzott „pontbesugárzás” (21.6. ábra). Az alfejezetben ennek az ismeretése következik.

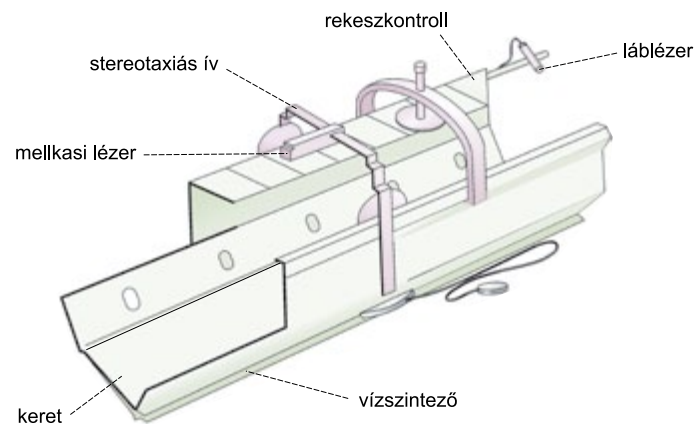
- B) Egésztest gamma-kés: ritka, bonyolultsága miatt nem terjedt el a mindennapi használatban.
 C) A képzérezelt, robot-technikával dolgozó eljárások lent kerülnek ismertetésre.

Végrehajtásának lépései

1. Betegrögzítés: A teljes test stereotaxiás keret (SBF: Stereotaxic Body Frame) (21.7. ábra) egy műanyag vályú, falaiban fém marker szálakkal. Ebbe a beteget közepes magasságú egyedi



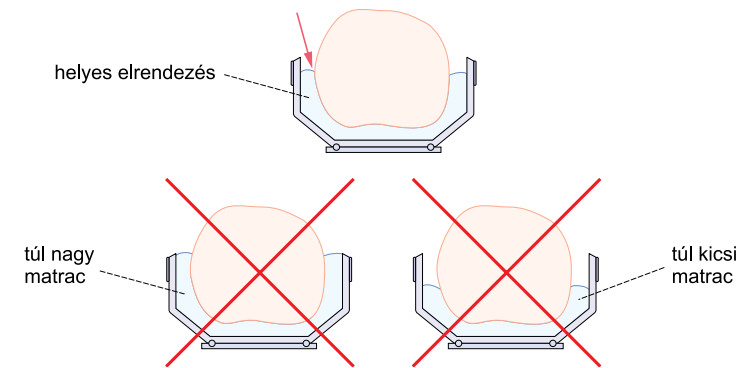
21.6. ábra: Extracranialis góc stereotaxiás besugárzása többszörös állómezős technikával (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)



21.7. ábra: Rögzítő keret egésztest stereotaxiás besugárzásához (SBF: Stereotaxic Body Frame) (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)

vákuummatracon fektetjük. (Sem a túl magas, sem az igen alacsony matrac nem ad kellő stabilitást!) (21.8.ábra) A beteg + matrac pozícióját a kerethez képest mellkasi (szegycsonti) és láblézer jelölés biztosítja (21.9. ábra). A képalkotás és a kezelés precizitása érdekében szükség szerint a légzési rekeszkitérés redukálására hasprés alkalmazható.

2. Diagnosztikus képalkotás: a beteg+matrac+keret egységet a CT gantry-ba juttatás előtt feltétlenül vízszintbe kell állítani egy hosszú, vérnyomásmérő mandzsettához hasonló eszköz segítségével. A CT-vizsgálatot a kezelni kívánt testtájról 2-3 mm-es szeletekben kell elvégezni. A kapott képi információn a target helyzetét a keret falában lévő markerek átmetszetének alapján tudjuk meghatározni (21.10. ábra)



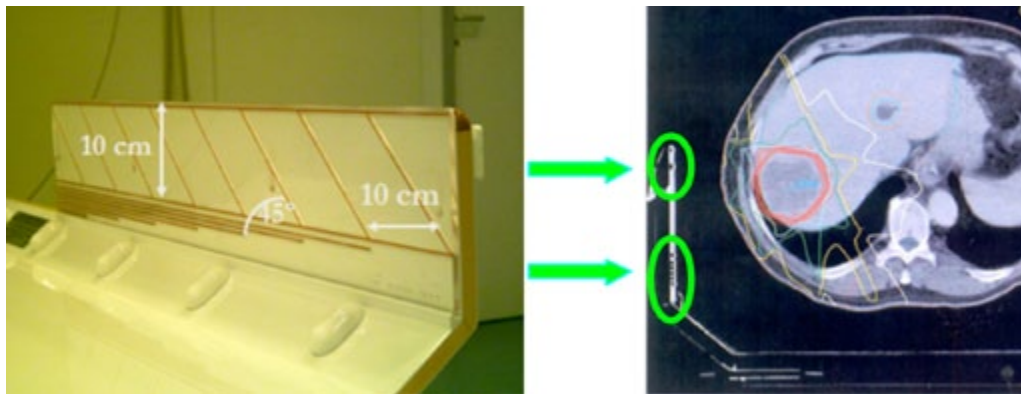
21.8. ábra: A beteget a keretbe megfelelően kialakított egyedi vákuummatrac segítségével kell pozícionálni (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)



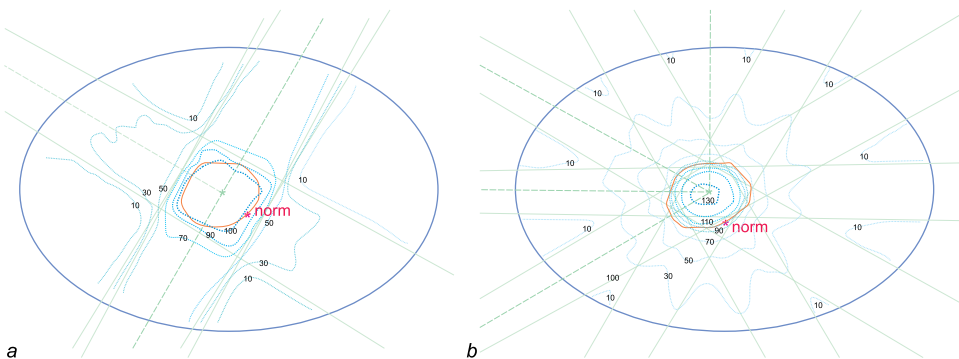
21.9. ábra: A beteg hosszanti helyzetét a keretben a szegycsonti és a lábszár laser fények bőrjelölése biztosítja (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)

3. Besugárzástervezés: A hagyományos többszörös állómezős izocentrikus besugárzások tervezésénél elvárt homogén dóziseloszlással szemben a stereotaxiás hypofrakcionált sugárterápiánál az inhomogenitás megengedett – sőt elvárt – ha a „forró pontok” a kezelendő célvolumenbe esnek (21.11. ábra).

Ezt a target adott síkban adott irányú vetületénél szándékosan kisebbre vett mezők segítségével lehet elérni. Mind a betegrögzítést – képkalkotást, mind a besugárzástervezést minden frakció előtt meg kell ismételni, a paramétereket szükség szerint korrigálni kell!

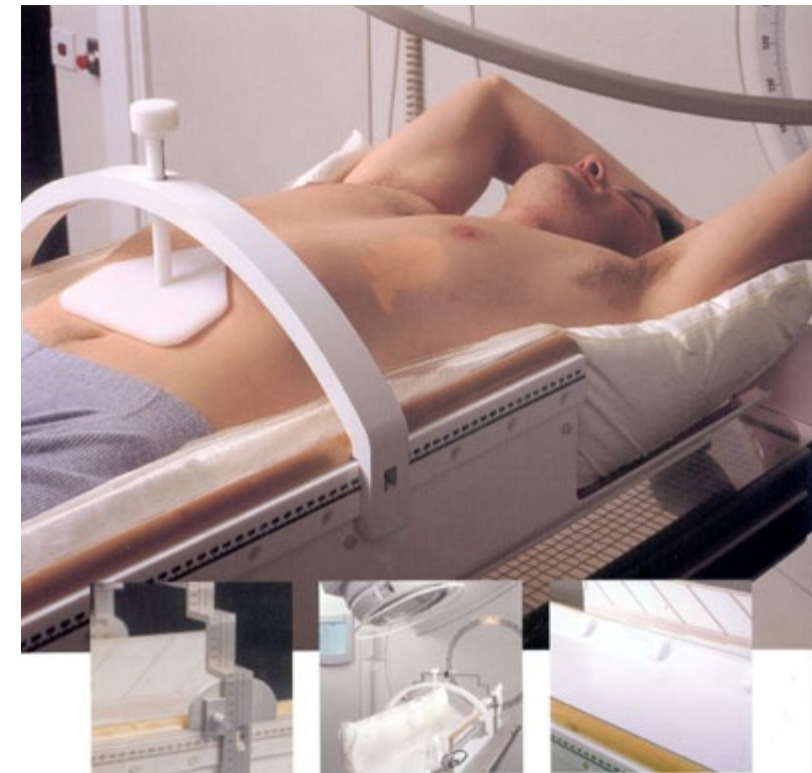


21.10. ábra: A keret falába épített fém markerek CT átmetszetei alapján reprodukálható a target helyzete a betegben besugárzástervezéshez és a kezelés kivitelezéséhez (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)



21.11. ábra: Homogén dóziseloszlás konvencionális besugárzásnál (A), inhomogén dóziseloszlás stereotaxiás noncoplanaris irradiáció esetén (B), a forró pont a targeten belül van (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)

4. Beteg pozicionálás a sugárforrás alatt: A beteget a leengedett kezelőasztal gantrytól távolabbi végéhez állítva – ültetve – majd fektetve kell a keretben a matracra elhelyezni. A keretbe fektetés pontosságát a szegycsonti és a láblézerek megfelelő helyzete garantálja. Szükség szerint a kezelőasztalon is el kell végezni a keret vízszintezését. Ezután az asztal mozgatásával, a keret x, y és z koordinátái szerint kell a targetet az izocenterbe hozni. A rekeszkitérést – a target légzési elmozdulását – hasprés alkalmazásával lehet csökkenteni (21.12. ábra).
5. A kezelés végrehajtása: az agyi stereotaxiához hasonlóan itt is a koordinátákat két személynek egymástól függetlenül kell ellenőrizni és detektálni. Érdekes még a többszörös állómezők közül néhánynál a fókuszbőr távolságot is ellenőrizni – különösen ha noncoplanaris kezelés történik. A mezőkből a dózis kiszolgáltatása értelemszerűen a kezelőpulttól vezérelt.
6. A beteg levétele a fektetési folyamat fordítottja: leengedett asztalnál felültetés a keretben, láb felé kicsúsztatás, asztal végén talpra állítás, kezelőhelyiségből kikísérés (mindig!)



21.12. ábra: Beállított kezelési testhelyzet extracranialis stereotaxiás besugárzásnál (DEOEC Sugárterápia Tanszék oktatási anyaga)

Mellékhatásai

	Korai	Késői
Helyi	Fájdalom, dyscomfort	Vérzés, fistula
Általános	Láz (90%) Nausea (60%)	Funkciózavar

A korai helyi és általános mellékhatások magas előfordulási aránya miatt a hypofrakcionálás általában heti egy, maximum kétszeri kezelést jelent (pl. hétfő-csütörtök) és a betegek gondos gyógyszeres előkezelését, folyamatos észlelését, szupportációját különös gonddal kell elvégezni. A késői mellékhatások szerencsére meglehetősen ritkák, előfordulásuk 5% alatti. Szoros observatio, időbeni felismerés és szakellátás esetén a fatális kimenetel elkerülhető.

Eredményei

Az extracranialis stereotaxiás sugárterápia eredményét a helyi válasz (LTC: local tumor control) alapján lehet lemérni. A targetek típusának sokfélesége és histológiai heterogenitásuk miatt a helyi válasz százalékos aránya csak általánosságban adható meg: komplett remissiót (CR) 30-32%-ban, részleges tumorválaszt (PR) 36-38%-ban, és a kezelés dacára progrediáló daganatot 26-28%-ban jelentenek. Összességében tehát a daganatok kétharmadában érhető el teljes vagy részleges visszafejlődés az eljárás alkalmazása során.

Képzérelt, légzésvezérelt és robotikus technikát alkalmazó eljárások a stereotaxiában

A lineáris gyorsítók folyamatos fejlesztése révén az elmúlt években megjelentek olyan speciálisan kialakított és felszerelt új generációs gyorsítók, amelyeknek egyes funkciói kifejezetten a stereotaxiás sugárkezelési felhasználást célozzák (Novalis Tx, TrueBeam STx, Axesse). Ezek a berendezések megtartották a gyorsítók hagyományos felépítését, a kezelőasztal körüli, csak egy síkban történő körbefordulás lehetőségével, ezért a sztereotaxiás kezelések a kezelőasztal különböző szögekben való kiforgatásával (non-koplanáris ívek), forgó besugárással történnek. Így megnövekszik a besugárási irányok száma, jobban „felhígul” a dózis a környező szerveken. A lineáris gyorsítók mellett a kilencvenes évek végén megjelent egy, ettől a felépítéstől eltérő, új koncepciójú, robotkaros berendezés, a Cyberknife, amely kifejezetten és kizárólag stereotaxiás sugárkezelések végzésére készült. Az ilyen modern stereotaxiás berendezések terjedésének köszönhetően egyrészt egyre több beteg juthat hozzá ehhez a magas szintű ellátáshoz, másrészt a korábban évtizedekig csak

a koponyaűri elváltozások esetén alkalmazható igen precíz, daganatroncsoló célzott sugárterápia immár gyakorlatilag a test bármely pontján megvalósulhat.

Az alábbiakban előbb azokat a fogalmakat és speciális újabb funkciókat tekintjük át, amelyek a gyorsítóalapú sztereotaxiás kezelések szempontjából is jelentősek, majd a Cyberknife mint külön rendszer kerül ismertetésre.

A *képzérelt sugárterápia* (IGRT = image guided radiotherapy) lényege a minél precízebb és gyakoribb képi pozíció-verifikáció. Könnyen érthető, hogy jelentősége a sztereotaxiás sugárkezeléseknél alapvető fontosságú, hiszen ez esetben a hagyományos dózisokhoz képest nagyon magas, roncsoló sugárdózisokat alkalmazunk, jellemzően egy vagy néhány alkalomra sűrítve. Az ép szövetek védelme érdekében általában a legkisebb szükséges biztonsági zónát alkalmazzuk a céltérfogat meghatározásánál. Az IGRT szerepe és jelentősége, hogy a tervezett és a végrehajtott kezelés ugyanarra a pontra (területre) essen, hiszen a meredek dóziscsökkenés miatt már néhány mm-es beállítási pontatlanság is a kezelés kudarcát eredményezheti.

Az újabb generációs gyorsítókon elérhető felszereltség a *cone-beam CT*, mely lehet megavoltos vagy kilovoltos, ez utóbbi a diagnosztikus CT-hez hasonló minőségű. Ez a kezelési pozícióban, közvetlenül a kezelés **előtt** a betegről készült ún. 3 dimenziós pozíció-verifikáció, mely alkalmas az anatómiai struktúrák és a tumor helyének pontos ellenőrzésére. A tervezési (szimulációs) CT-vel szoftveres támogatással összevetítve megállapítható a szükséges korrekció mértéke az x, y és z tengelynek megfelelően, sőt három tengely körüli elfordulások (rotáció) is. Az ily módon megkapott értékekkel a betegpozíció korrigálásra kerül, és indulhat a kezelés.

Természetes, hogy adekvát, a lokalizációnak megfelelő betegrögzítésre (invazív koponyakeret, maszk, vákuumágy stb.) szükség van a reprodukálhatósághoz, és a kezelés alatti elmozdulás minimalizálásának biztosításához.

Egyes gyorsítók azonban egy további verifikációs rendszerrel is fel vannak szerelve, amely a besugárzó fejtől teljesen függetlenül működik: ez a plafonra erősített *orthogonális* (egymással 90°-ot bezáró), a függőlegestől +/- 45°-ban elhelyezett *kilovoltos röntgen* képalkotóval valósulhat meg. A gyakorlatilag X alakban elhelyezett diagnosztikus RTG sugárnyaláb-pár metszéspontja az izocenterre esik, és képüket a velük szemben a padlóban elhelyezett képerősítők segítségével kapjuk meg.

Ezzel az eszközzel lehetővé válik a besugárzás **közbeni** (intrafrakcionális) verifikáció, így a kezelés alatt bekövetkező legkisebb elmozdulást is detektálja, és szükség esetén korrigálja a rendszer.

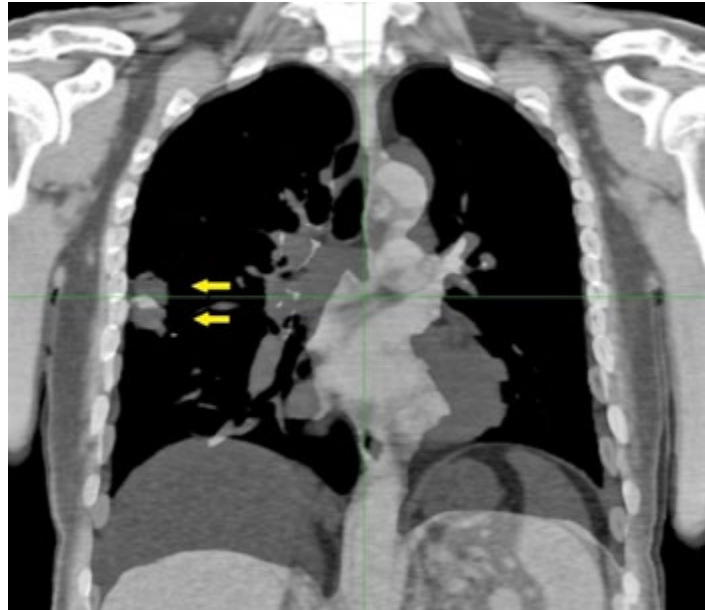
Az extracranialis (tüdő, hasi) elváltozások kezelésénél a légzés hatására történő daganatmozgás mértékének ismerete, és ennek figyelembe vétele alapvető fontosságú (21.13. ábra). Miután a lineáris gyorsító alapú sztereotaxiás sugárkezelés során nincs lehetőség arra, hogy a sugárnyaláb a

daganat mozgását kövesse (nincs légzéskövetés, nincs respiratory tracking), ezért az alábbi eljárások közül egy vagy többnek az alkalmazása történik. A *hasi kompresszióval* a rekeszizom kitérését mechanikusan korlátozzák, így a légzőmozgás amplitúdója csökken.

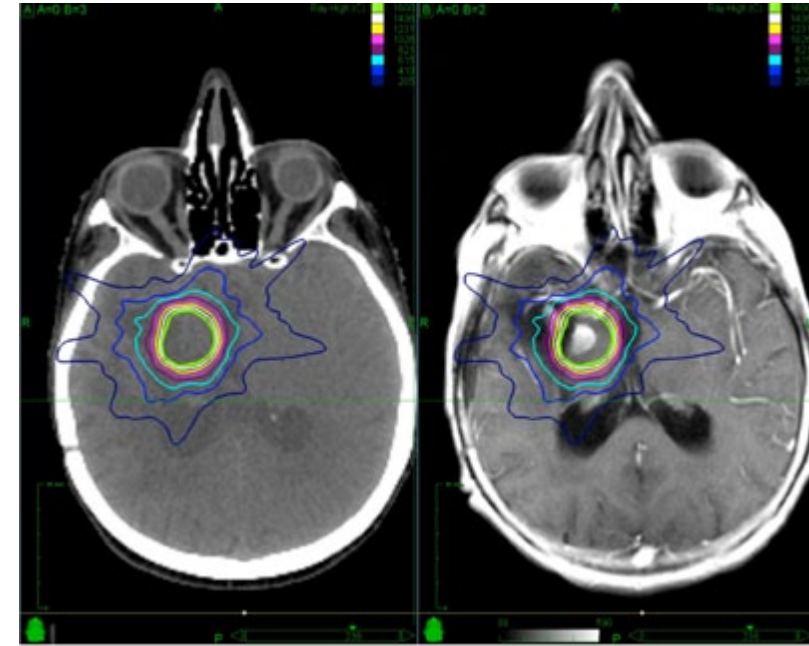
Mozgó céltérfogatok esetén a légzési kitérések mértékét a céltérfogatba bele kell kalkulálni (ITV=internal target volume), azaz nem elég a tervezési CT-n mint „pillanatfelvételen” megjelenített daganatot berajzolni, hanem meg kell nagyobbítani a légzés amplitúdójának megfelelően. Mindazonáltal, van rá mód, hogy ezt a margót *légzéskapuzás* (respiratory gating, vagy *légzésvisszatartás*, breath hold) használatával csökkentjük.

Előbbinél a besugárzás csak a légzés bizonyos fázisánál kapcsol be (be, ki, be, ki periódusok váltakoznak), a másodiknál a beteg ciklikusan visszatartja a lélegzetét, a besugárzás ezekben a légzésszünetekben folyik.

Végezetül, az extracraniális sztereotaxiás sugárkezeléseknél a mindenkor daganatpozíció legpontosabb detektálására és kezelés közbeni nyomon követésére esetenként apró arany markerek (pl.: 1 x 5 mm-es apró pálcikák) beültetésére kerül sor mellkasfalán, vagy hasfalán keresztüli punkcióval. Ezt intervenció radiológus végzi, CT-vezérlés alatt (a biopsziához hasonló beavatkozás). Ezeket az arany markereket vagy a tumorba, ill. gyakrabban inkább a tumor közvetlen közelébe



21.13. ábra: Fúzionált be- és kilégzési tüdő CT-k coronális/frontális rekonstrukcióban. Jól látható a daganat elmozdulása (nyilak). Ez az amplitúdó az alsó tüdőlebenyi és a májban elhelyezkedő elváltozásoknál a legnagyobb. (Figyeljük meg a rekesz elmozdulásának mértékét!)



21.14. ábra: Fúzionált CT- (balról) és MR- (jobbról) sorozat, egyidejűleg egymás mellett megjelenítve, agyi áttét kezelésének tervezésekor. A céltérfogat meghatározása az MR, a dóziseloszlás tervezése a CT alapján történt

helyezik el, ez utóbbi módon csökkentve a tú visszahúzásakor esetlegesen bekövetkező tumor sejtszóródást a szűrcsatornában.

A modern stereotaxiás sugárkezelés egyik lényeges eleme még a *képfúzió*. Mivel sok esetben a besugározni kívánt daganat pontos kiterjedése nem kielégítő módon ábrázolódik a CT-képeken, szükség lehet ún. másodlagos képsorozatként alkalmazható képalkotó vizsgálatok (MRI, PET-CT) alkalmazására (21.14. ábra). A képfúzió során igen pontosan egymásra „fektetett” (fúzionált) képeken, azután, nagyobb biztonsággal határozható meg a céltérfogat, és akár egyes védendő szervek is.

A Cyberknife robotikus stereotaxiás sugárkezelő rendszer

A Cyberknife egy olyan modern célgép, amelynek valamennyi speciális funkcióját az intra,- és extracraniális stereotaxiás kezelésekre fejlesztettek ki és optimalizáltak. A kezelési indikációk azonosak a korábbi, általános stereotaxiás részben leírtakkal.

Koponyán belüli indikációk közül a legjellemzőbbek az agyi metasztázisok; a recidíváló, előzőleg már besugárzott primer tumorok, ill. a jóindulatú elváltozások széles köre, sőt legújabban egyes funkcionális rendellenességek is (pl.: epilepszia, trigeminus neuralgia).

A Cyberknife koponyán kívüli alkalmazásának legjelentősebb területe a korai stádiumú, de sebészileg nem kezelhető primer tüdő- és májtumorok, valamint az ezen szervekben kialakult szoliter vagy oligometasztázisok. Emellett kiújuló fej-nyaki daganatok, vese, mellékvese, hasnyálmirigy daganatai, csigolyaáttét, és izolált nyirokcsomóáttét, valamint prosztatatumor bizonyos eseteiben is alkalmazható.

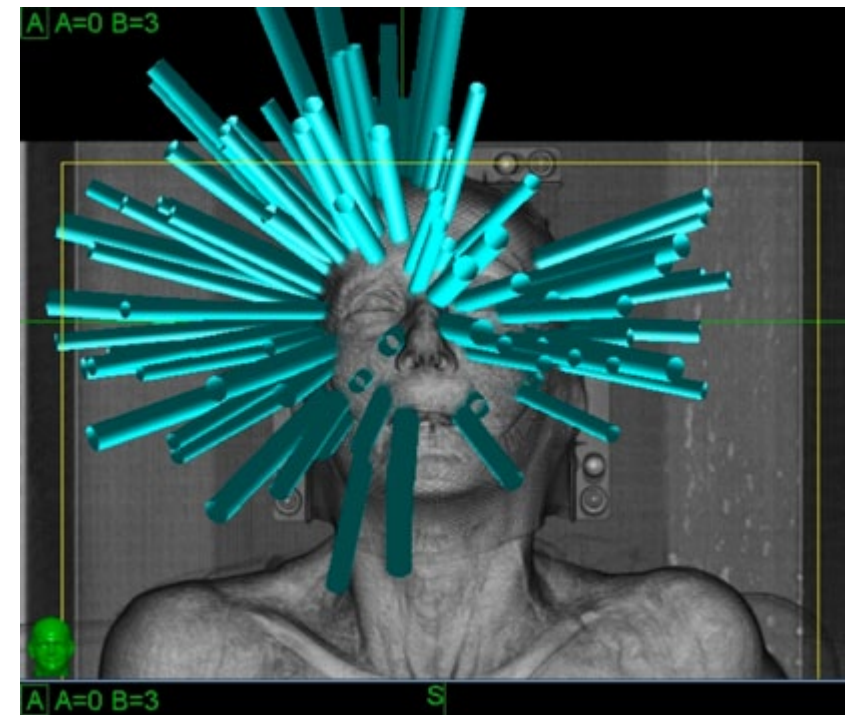
Az alábbiakban ezen robotikus technika bemutatása mellett a rendszer speciális előnyeiről esik szó. Ezek közül a legkiemelkedőbb a légzéskövető (respiratory tracking) besugárzás képessége, melynek során a légzőmozgások okozta daganatmozdulást a besugárzó fej valós időben követi – együtt mozog a léggéssel, így minimalizálva a károsodó ép szövetek (pl.: tüdő, máj) térfogatát (21.15. ábra). A légzőmozgás folyamatos követése a mellkasmozgásról informáló infravörös dióda- és kamerarendszer, valamint az aranymarkerek helyzetét monitorozó RTG képalkotók adatait összekapcsoló számítógépes algoritmus segítségével valósul meg.



21.15. ábra: A besugárzó fej valós időben követi a daganat légzés hatására bekövetkező mozgását

A besugárzási íveket alkalmazó, LINAC-alapú rendszerekkel szemben, a Cyberknife esetén egy mozgékony robotkar segítségével a besugárzó fej egy, a beteg körül elhelyezkedő félgömb felszínén gyakorlatilag szabadon mozoghat, és a tervezés során meghatározott, általában 100-200, egyedi leg kiválasztott és súlyozott besugárzási mezőt alkalmaz a megfelelő dóziseloszlás létrehozásához (21.16. ábra). A rendszer főbb részei (21.17., 18. a, b. ábra):

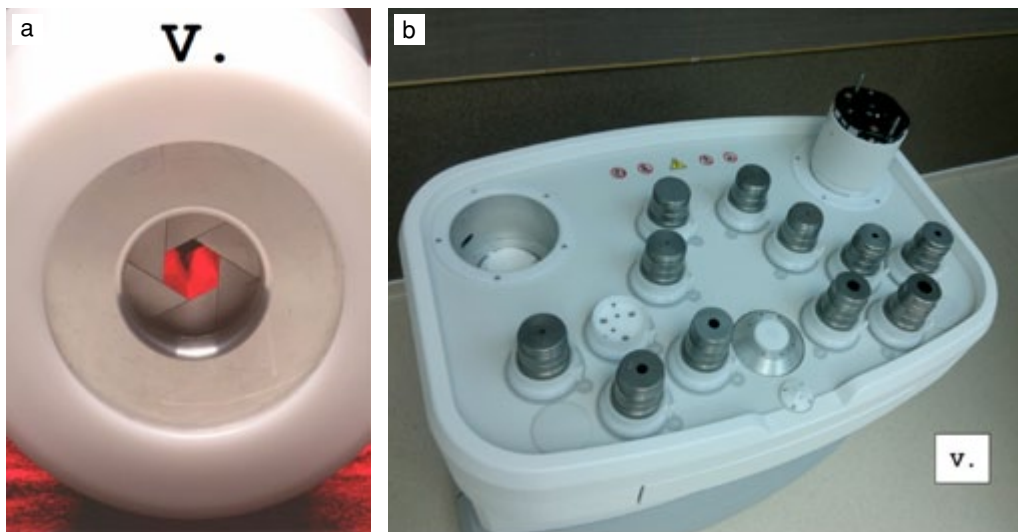
- I. a robotkaron elhelyezkedő besugárzó egység, ami egy 6 MV fotont alkalmazó, kis méretű lineáris gyorsító;
- II. a plafonra szerelt orthogonális RTG verifikációs rendszer, és a padlóba süllyesztett detektorok;
- III. a 6 irányban mozgatható robotikus kezelőasztal (x, y, z, és a 3 tengely körüli forgás);
- IV. a mellkasmozgást monitorozó infravörös kamera, ami a betegre helyezett infravörös diódák helyzetét érzékeli;
- V. a változtatható nyílású kollimátor, illetve az alternatívaként használható cserélhető, fix cirkuláris kollimátor-sorozat.



21.16. ábra: A tervezés során meghatározott egyedi eloszlású, átmérőjű és különböző számú MU-t (monitor unit) alkalmazó sugárnyaláb térbeli megjelenítése



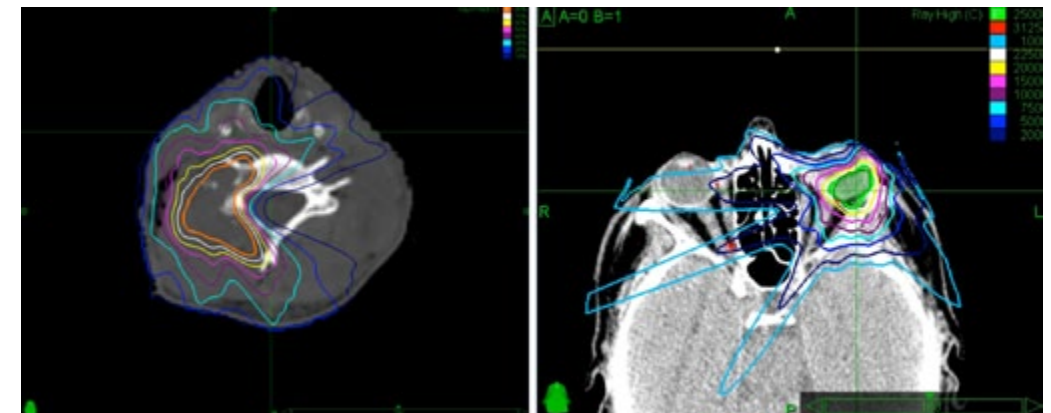
21.17. ábra: A Cyberknife rendszer részei. Az alegységek magyarázatát (római számok) lsd.a szövegben



21.18. ábra: a) Változtatható átmérőjű, ún. „iris” kollimátor (magyarázat lsd. a szövegben: V.)
b) Fix kollimátor sorozat (magyarázat lsd. a szövegben: V.)

Az *orthogonális röntgen verifikációnak* köszönhetően a kezelés alatti kis időközönként (60-120 sec) megismételt pozíció verifikáció és korrekció nagyon pontos (intracraniális: <1mm, extracraniális: ~1,5 mm). Ennek köszönhető a Cyberknife egyik lényeges jellemzője, nevezetesen, hogy szükségtelessé válik az invazív, csontba erősített koponyakeret, elegendő a thermoplasztikus maszkos rögzítés. A betegkomforton kívül ennek további pozitív következménye, hogy intracraniális kezeléseknél is lehetségessé válik a több üléses (frakcionált, 3-5 frakció) kezelés. Ez egyes esetekben a fokozottan sugárérzékeny ép szövetek közvetlen közelsége (agytörzs, látóideg, chiasma, szemlencse), illetve nagyobb térfogatú daganat (>2-3 cm) esetén előnyösebb, mint az egy ülésben leadott kezelés, így csökkentve a mellékhatásokat. Egy-egy kezelés alatt akár több száz ilyen alacsony dózisu verifikációs képpár készül, amelyeket a rendszer automatikusan összevet a referenciaképekkel (tervezési CT-ből digitálisan rekonstruált RTG-kép= DDR) és a legkisebb elmozdulás észlelése esetén automatikusan korrigálja a beeső sugárnyaláb helyzetét (a korrekcióhoz nem az asztalt mozgatja → betegkomfort).

A speciális tervező szoftver segítségével klasszikus izocentrikus besugárzás mellett, – ún. nem-izocentrikus technikát alkalmazva – szabálytalan alakú vagy hosszúkás céltérfogat esetén is lehetséges a daganat kontúrját szorosan körülvevő, azaz igen magas konformalitású sugárkezelés (21.19. ábra). Ilyen, nem-izocentrikus kezelésnél az egyes keskeny nyalábok esetenként csak a daganat egy részét érik, és a sugártervező program gondoskodik arról, hogy ezek megfelelően kiegészítsék egymást, így nem lesznek sem túl-, sem aluldozírozott területek a céltérfogaton belül.



21.19. ábra: a) Nyaki csigolyaáttét. Bonyolult, konkáv formájú céltérfogat dózisterve: a gerincvelő elkerülésével. b) Intraokuláris (szemgolyón belüli) áttét dózisterve a szemlencse és a látóideg lehetőség szerinti maximális megkímélésével

A daganat elhelyezkedése, mérete, gerinctől való távolsága, ill. a tény, hogy a légzés során várható-e jelentős elmozdulás együttesen határozzák meg, hogy milyen struktúrát választunk a kezelés alatti „folyamatos” verifikációhoz. Ez lehet a koponyacsont, a csigolyák vagy a daganat köré beültetett aranymarkerek. Egyes, éles röntgenárnyékot adó tüdődaganatoknál akár aranymarkerek nélkül is képes a rendszer a daganat helyzetének direkt észlelésére és követésére.

Bár az intracraniális kezeléseknél az egy ülésben végzett kezelés gyakoribb, egyes esetekben itt is előnyösebb lehet a hypofrakcionált (3-5 alkalom) sémájú kezelés az ép szövetek védelmére.

A koponyán kívüli kezeléseknél alapértelmezés a hypofrakcionált séma, de ritkán (pl. egyedüli csigolyaáttét) egy üléses kezelés is végezhető.



21.20. ábra: DVH és a kezelés dózisparamétereinek számszerű megjelenítése

A kezelés időtartama agyi elváltozásoknál körülbelül 30 perc, a test más területén alkalmanként átlagosan 60 perc körüli.

A kezelési terv értékelése a síkonkénti dóziseloszlás ellenőrzése, és a DVH (dózis volumen hisztogram) adatainak értékelésével történik. A terv minőségi mutatói közé tartoznak az olyan, a program által kiszámított értékek, mint: lefedettség (coverage), homogenitás, konformitási és új konformitási index. Ez utóbbi két paraméter azt fejezi ki, milyen pontosan illeszkedik az előírt dóziszgörbe a berajzolt célterülethez, ill. mekkora a célterületen kívül terápiás dózissal érintett ép szövet mértéke (21.20. ábra).

TESZTKÉRDÉSEK

ÁLTALÁNOS TESZTKÉRDÉSEK

1. Mely tüdőlebenyeket választja el a fissura horizontalis?

- A a jobb középső és a jobb alsó lebenyt
- B a bal felső és alsó lebenyt
- C a jobb felső és középső lebenyt
- D a jobb alsó és felsőlebenyt

2. Mik a petefészekrák jelenlétének megállapítására szolgáló eszközök?

- A hüvelyi UH-vizsgálat
- B tumor marker CA-125 antigén meghatározása
- C CT
- D laparotomia
- E mindegyik

3. Mi a méhnyakrák kialakulásának leggyakoribb kockázati tényezője?

- A humán papilloma vírus (HPV)
- B egyéb szexuális úton terjedő betegség (pl. herpesz, clamydia)
- C magasabb életkor
- D dohányzás

4. Mikor fordul elő a méhnyakrák leggyakrabban?

- A 20 éves kor alatt
- B 40 év feletti nőknél
- C 60 év feletti nőknél
- D bármikor

5. A méhnyakrák kezelésében milyen radioterápiás módszerek vannak?

- A brachyterápia
- B megavoltterápia
- C intraoperatív RT
- D kemoterápia

6. Válassza ki az alábbi állítások közül az igazat!

- A A nyelőcső az emésztőrendszer középső szakaszába sorolható.
- B A coecom az emésztőrendszer középső szakaszába tartozik.
- C A haránt vastagbél része az emésztőrendszer alsó szakaszának.

7. Az emésztőrendszerben uralkodó daganatok szövettani típusa

- A adenocarcinoma
- B planocellularis carcinoma
- C leiomyosarcoma

8. A korai nyelőcsődaganat kezelési módja jó általános állapotú beteg esetén

- A sugárterápia
- B kemoterápia
- C sebészet

9. A jelenleg érvényes kezelési protokollok szerint javallt a rectumtumor preoperatív kezelése:

- A amennyiben a sebész szükségesnek tartja
- B igen, korai stádiumban
- C helyileg előrehaladott állapotban (a CT- vagy egyéb vizsgálatok alapján: a bélfalat infiltráló vagy áttört tumor)

10. Válassza ki az alábbi állítások közül az igazat!

- A A gyomortumorkok alapvetően sugárterápiával kezelendők.
- B A gyomor malignus lymphomái sugárterápiára jól reagálnak.
- C A sebészet háttérbe szorul a gyomortumorkok kezelése során.

11. Basocellularis bőrtumorkok jellemzői, kivéve:

- A prekurzor léziók
- B döntően lokális probléma
- C sugárérzékenység
- D idős életkor

12. Melanoma malignumra gyanús anyajegy figyelmeztető jelei, kivéve:

- A aszimmetria
- B éles határ
- C gyors növekedés
- D színváltozás

13. Prostatatumorok prognosztikai faktorai, kivéve:

- A TNM
- B Gleason score
- C PSA
- D tesztoszteronszint

14. Hólyagtumorokra jellemző:

- A polikronotropizmus
- B alacsony metasztatizáló készség
- C alacsony recidívahajlam
- D hormonszenzitivitás

15. Tiszta seminomára jellemző:

- A sugárrezisztens
- B korai hematogén szórás
- C emelkedett AFP
- D leggyakoribb csírasejtes tumor

17. Hány százalék a tüdőrák 5 éves túlélése?

- A 40%
- B 25%
- C 15%
- D 5%

18. Melyik diagnosztikus eljárással lehet leginkább igazolni az N2 betegséget a tüdőrák esetében?

- A bronchoscopy
- B CT-vizsgálat
- C MR-vizsgálat
- D mediastinoscopy

19. Mely esetben adunk posztoperatív sugárkezelést az alábbiak közül?

- A a mediastinalis nyirokcsomók negativitása esetén
- B a rezekciós szél pozitivitása esetén
- C a T1-2 tumor esetén
- D minden esetben

20. Melyik daganat alakul ki jellemzően az elülső mediastinumban?

- A neuroblastoma
- B nyelőcsőtumor
- C lymphoma
- D thymoma

21. Mi a rosszindulatú daganatok közös jellemzője?

- A kifejlődési idejük azonos
- B nem tudnak alkalmazkodni
- C egyetlen sejtből indulnak ki
- D áttétképzés csak nagy tumormassza esetén van

22. Mi az apoptózis?

- A programozott sejtszaporodás
- B génhiba
- C programozott sejthalál
- D világvége

23. Mely fertőzés rizikótényezője a méhnyakráknak?

- A adenovírus
- B szifilisz
- C HPV (humán papilloma vírus) fertőzés
- D Chlamydia fertőzés

24. Mi a Karnofsky-index?

- A sejtszaporodási mutató
- B tumornagysági mutató
- C metasztázisképzési index
- D általános állapotot jellemző skála

25. Mit nevezünk radiokemoterápiának?

- A radiogén anyaggal történő gyógyszeres kezelést
- B izotópkezelést
- C sugárkezelés együttes alkalmazását a citosztatikumokkal
- D egyiket sem

26. A fej-nyaki tumorok döntő többségének ellátása milyen energiatartományú sugárzással történik?

- A 18 MV
- B 15 MV
- C 6 MV
- D 60-180 kV
- E 1-2 kV

27. Melyik szövettani típusú pajzsmirigy-karcinóma esetén alkalmazunk radionuklid (izotóp) kezelést?

- A papilláris és medulláris
- B medulláris és kevert sejtes
- C folliculáris és medulláris
- D kevert sejtes és folliculáris
- E papilláris és folliculáris

28. Definitív besugárzás esetén a fej-nyaki tumoroknál alkalmazott összdózis

- A 50 Gy
- B 70 Gy
- C 30 Gy
- D 110 Gy
- E 40 Gy

29. A palliatív sugárterápia célja:

- A tumormentesség elérése
- B a sebészi terápia kiváltása
- C a kemoterápia kiváltása
- D a beteg életminőségének javítása
- E teljes gyógyulás

30. Az alábbiak közül melyik képezi sürgősségi sugárkezelés abszolút indikációját?

- A véna cava superior szindróma
- B méhnyakrák
- C tüdőrák
- D emlőrák
- E máj hemangioma

31. Az emlődaganat:

- A a leggyakoribb daganatos halálok nőknél
- B a leggyakoribb újonnan felfedezett daganattípus nőknél
- C férfiaknál nem fordul elő
- D gyakorisága évről évre csökken

32. Melyik a leggyakoribb szövettani típusa az emlődaganatnak?

- A invasiv lobularis carcinoma
- B invasiv ductalis carcinoma
- C Paget
- D DCIS
- E LCIS

33. Melyik vizsgálat nem része a standard stagingnek emlőrák esetén?

- A mammográfia
- B hasi UH
- C mellkas-CT
- D laborvizsgálat – tumormarkerek
- E mamma-MR
- F csontszcintigráfia

34. Melyik a leggyakoribb lokalizáció emlőtumorok esetén?

- A centralis
- B felső-külső quadrans
- C felső-belső quadrans
- D alsó-külső quadrans
- E alsó-belső quadrans

35. Melyik nyirokrégió kerül besugárzásra N2 stádiumú betegségnél?

- A mamma interna
- B suboccipitalis régió
- C parajuguláris régió
- D supraclavicularis régió

36. A központi idegrendszer elsődleges tumorainak %-os aránya gyermekekben

- A 2%
- B 18%
- C 30–35%
- D 54%

37. Az elsődleges agydaganatok klinikai tünetei, kivéve:

- A kettőslátás
- B fejfájás
- C hányinger
- D szájszárazság

38. Az agykamrák hámbéléséből kiinduló tumorok (ependymomák) kivizsgálásához szükséges vizsgálatok, kivéve:

- A lymphoscintigraphia
- B MRI
- C CT
- D liquorcytologia

39. Az agyi tumorok besugárzása következtében kialakuló acut (néhány nap) mellékhatások:

- A Lhermitte-szindróma
- B agy-oedema
- C derékfájdalom
- D látásvesztés

40. A szemlencse toleranciadózisa

- A 4 Gy
- B 6–12 Gy
- C 15 Gy
- D 18 Gy

41. Alábbi állítások közül melyik igaz?

- A A mélydózisgörbék 2 dimenzióban mutatják a dóziseloszlást.
- B A dózisprofilgörbék 2 dimenzióban mutatják a dóziseloszlást.
- C Az izodózisgörbék 2 dimenzióban mutatják a dóziseloszlást.

42. A nagy energiájú elektronok sugárterápiás alkalmazása

- A az 50-es években kezdődött.
- B a 70-es években kezdődött.
- C 1924-ben alkalmazták először.

43. Alábbiak közül melyik nem része a lineáris gyorsítóknak?

- A Klystron
- B Mevatron
- C Magnetron
- D Elektron ágyú

44. Kismedencei teleterápia esetén melyik energiatartomány ajánlatos?

- A 1–5 MV
- B 1,25 MV Cobalt
- C 16–20 MV
- D 16–30 MeV

45. Az izocentrikus besugárzás feltételei:

- A 3D alapú tervvel rendelkezik
- B MR-vezérelten van előkészítve
- C az asztal és a gantry közötti szög mindig 90°-os
- D a fentiek közül egyik sem feltétele

46. A modern HDR-AL terápia nem alkalmazható

- A felületi tumorok esetén
- B a preoperatív besugárzás esetén
- C nőgyógyászati tumoroknál
- D epeúti tumoroknál

47. Modern külső sugárterápiás eljárás, kivéve:

- A GRT
- B IMRT
- C ortovoltos kezelés
- D SBRT

48. Melyik lokalizációban alkalmazzuk az APBI-t?

- A emlő
- B prostata
- C húgyhólyagrák
- D mindegyik

49. A következő betegségben a PET a staging rutinszerű vizsgálata.

- A húgyhólyagrák
- B NSCLC
- C mellrák
- D prostatarák
- E mindegyik

50. Melyik állítás igaz a PET-re?

- A Daganatok pontos stagingében fontos szerepe van.
- B Tüdőrákok esetén segít a daganat kiterjedésének leírásában.
- C Agytumrok stagingében is használható.
- D Egyéb képalkotó modalitásokkal fúzionálható.
- E Mindegyik.

MEGOLDÓKULCS

- | | | |
|------------|-------|-------|
| 1. C | 19. B | 36. C |
| 2. E | 20. D | 37. D |
| 3. A | 21. C | 38. A |
| 4. C | 22. C | 39. B |
| 5. A, B, C | 23. C | 40. B |
| 6. B | 24. D | 41. C |
| 7. A | 25. C | 42. B |
| 8. C | 26. C | 43. B |
| 9. C | 27. E | 44. C |
| 10. B | 28. B | 45. D |
| 11. A | 29. D | 46. D |
| 12. B | 30. A | 47. C |
| 13. D | 31. B | 48. A |
| 14. A | 32. B | 49. B |
| 15. D | 33. E | 50. E |
| 17. C | 34. B | |
| 18. D | 35. D | |

ELMÉLETI TESZTKÉRDÉSEK

Egyszerű választás

1. Vénás elvezetése a vena portae ágrendszeréhez tartozik, kivéve:

- A nyelvcső
- B gyomor
- C rectum alsó harmad
- D anus

2. A gastrointestinalis rendszer leggyakoribb szövettani típusú daganata:

- A adenocarcinoma
- B planocellularis carcinoma
- C adeno-squamosus carcinoma
- D MALT-lymphoma

3. A nyelvcső daganatainak kialakulását segítheti, kivéve:

- A dohányzás
- B alkohol
- C lúgmérgezés
- D savmérgezés

4. A nyelvcsőtumorok képalkotó diagnosztikai eszközei, kivéve:

- A nyelési röntgenvizsgálat
- B mellkas-CT
- C kétirányú mellkas-röntgenvizsgálat
- D endoscopos UH

Relációanalízis

Válassza ki a következő állítás és indoklás közt fennálló lehetséges logikai kapcsolatok közül a helyeset!

- A az állítás és az indoklás is helyes, és köztük oki kapcsolat van
- B mindkettő igaz, de köztük oki kapcsolat nincs
- C az állítás igaz, de az indoklás nem
- D az állítás nem igaz, de az indoklás önmagában helyes
- E az állítás és az indoklás is helytelen

5. A nyelvcső nyaki szakaszának tumorai esetében első választás a műtéti megoldás, mert a szerteágazó nyirokelvezetés miatt kellő számú nyirokcsomó távolítható el a pontos stádium meghatározásához.

Többszörös választás 4-es kulcs alapján

Az alábbi kombináció segítségével jelölje meg a helyes válaszokat.

- A A., B. és C. válasz helyes
- B A. és C. válasz helyes
- C B. és D. válasz helyes
- D csak a D. válasz helyes
- E mind a 4 válasz helyes

6. A nyelvcső külső sugárterápiájában alkalmazott dózisok:

- A 45-50 Gy kemo-radioterápia esetén
- B 50-60 Gy adjuváns ellátás esetén konformális technikával
- C 30-40 Gy palliatív esetben
- D 1 × 8 Gy környezeti terjedés esetén

7. A gyomor rosszindulatú daganatainak külső sugárterápiájának lehetőségei

- A intraoperatív 20-40 Gy elektronbesugárzás
- B 10-15 Gy frakcionált intraoperatív elektron-, valamint 40-50 Gy postoperatív fotonbesugárzás
- C adjuváns 45-50 Gy fotonbesugárzás kemoterápiával
- D 30-40 Gy palliatív fotonbesugárzás

- 8. Az alábbi állítások közül a gyomorlymphoma tekintetében hamis:**
- A A gyomorlymphoma kialakulásában jelentő szerepet játszik az Epstein–Barr-vírus.
 - B A gyomorlymphomák zömében MALT szövettani típusúak.
 - C Az utóbbi időben a sebészeti ellátás előtérbe helyeződött.
 - D Sugárterápia során az anatómiai szituáció miatt a bal vesét védeni kell a sugárzástól.
- 9. Az alábbi bélszakaszokból a v. cava inferiorba a v. iliaca internán keresztül szállítódik a vér, kivéve:**
- A coecum
 - B rectum alsó harmad
 - C rectum felső harmad
 - D anus
- 10. Colo-rectalis rosszindulatú daganatok esetén informatív tumormarkerek:**
- A CEA
 - B AFP
 - C Ca19-9
 - D Ca 15-3
- 11. Coecum-tumorok onkológiai ellátásában használható, kivéve:**
- A kemoterápia
 - B sugárkezelés
 - C bél-resectio
 - D biológiai terápia

Egyszerű választás

- 12. Rectum-tumorok neoadjuvans ellátásában használható sémák, kivéve:**
- A 5×5 Gy, majd 3 napon belül műtét
 - B 50,4 Gy (1,8 Gy/fr), majd 6-8 hét után műtét
 - C 45-50,4 Gy (1,8Gy/fr)+5FU-Leucovorin kemoterápia, majd 6-8 hét múlva műtét
 - D 3×8 Gy közelterápiával, majd kemoterápia
- 13. Anus-tumorok kezelésében elsőként választandó modalitás**
- A műtét
 - B kemoterápia
 - C sugárkezelés
 - D kemo-radioterápia

- 14. Primer májtumorok aránya az összes malignus tumorokhoz viszonyítva**
- A 1-2%
 - B 3-4%
 - C 10-15%
 - D 18-23%
- 15. A máj sugárterápiás toleranciadózisa teljes térfogatra vonatkoztatva**
- A 5-7 Gy
 - B 15-20 Gy
 - C 25-30 Gy
 - D 45-55 Gy
- 16. Inoperábilis pancreas carcinoma ösztülélési ideje a felfedezéstől számítva maximum**
- A 4 hónap
 - B 8-9 hónap
 - C egy év
 - D 2-3 év
- 17. Pancreas-tumor sugárkezelése során védendő szervek, kivéve**
- A vesék
 - B máj
 - C nyelőcső
 - D vékonybelek
- 18. Környezetére terjedő pancreas-tumor esetén javasolt sugárterápiás összdózis és frakciódózis**
- A 30Gy/2Gy
 - B 45-50,4 Gy/1,8 Gy
 - C 45-50,4 Gy/3 Gy
 - D 55 Gy/2,5 Gy
- 19. Epehólyag rosszindulatú daganatára direkt hajlamosító tényezők**
- A krónikus gyulladás
 - B epekő
 - C polyposis
 - D magas koleszterin

20. Residualis epehólyag tumor esetén szóba jövő terápiás modalitások, kivéve

- A sugárterápia
- B kemoterápia
- C brachyterápia
- D cryoterápia

21. A tüdőrák előfordulási statisztikájában

- A incidencia az évi új felfedezettek, prevalencia az évi összes regisztrált beteg száma
- B incidencia az összes regisztrált, prevalencia az új betegek évi száma

22. A p53 szupresszorgén

- A a DNS sérülések javításában játszik szerepet
- B a programozott sejthalálban játszik szerepet
- C mindkettő

23. Melyik állítás igaz?

- A A tüdő tumorosok 80-85%-a dohányos.
- B A dohányosok 30-35%-a kap tüdőrákot.
- C mindkettő

24. Okozhat e tüneteket a tüdőrák?

- A Nem, nincs összefüggés a látószervvel.
- B Igen, az előrehaladott tüdőcsúcsi daganat szemhéjcsüngést és enophthalmust okozhat.

25. Tüdőrák gyanúja esetén minimálisan elvégzendővizsgálatok:

- A mellkasfelvétel, légzésfunkció, tüdőscintigráfia, hasi UH-vizsgálat
- B mellkasfelvétel, CT, bronchosopia, citológia/histologia

26. A tüdőrákok terápia és prognózis szempontjából két alapvető típusa:

- A adenocarcinoma, laphámrák
- B carcinoma, carcinoid
- C kissejtes és nem-kissejtes tüdőrák

27. A tüdőrák TNM rendszerében a T besorolása függ:

- A a daganat legnagyobb átmérőjétől
- B a carinához, főhörgőhöz, pleurához viszonyított helyzetétől
- C a szövettani típusától
- D mindegyiktől
- E A + B-től

28. A tüdőrák TNM rendszerében az azonos oldali supraclavicularis áttét:

- A N3
- B M1 (távoli áttét)
- C mindkettő
- D egyik sem

29. A tüdőrák TNM rendszerében a csont-, agy-, májáttét:

- A M1a
- B M1b
- C bármelyik
- D egyik sem

30. Korai tüdőrák műtéti megoldásánál a legkisebb parenchyma-eltávolítással jár:

- A lobectomy
- B bilobectomy
- C segmentectomy
- D pneumonectomy

31. A tüdőrák sugárérzékenységét tekintve:

- A a kissejtes tüdőrák sugárérzékenyebb
- B a nem-kissejtes rák sugárérzékenysége nagyobb

32. A tüdőrák sugárkezelésénél a tervezési céltérfogat (PTV) meghatározásakor különösen fontos figyelembe venni:

- A a tumor vérzékenységét
- B a daganat élettani elmozdulásait (légzés, nyelés stb.)
- C a beteg légzésfunkciós értékeit

33. Mellkasi besugárzásnál a legfontosabb védendő szervek:

- A szív, bordák, gerincoszlop
- B nyelőcső, gerincvelő
- C főhörgők, nyeregek

34. A kissejtes tüdőrák leggyakoribb távoli áttételeződési helyei:

- A máj, agy
- B csont, mellékvese
- C gerinc, lép

35. Gyors kettőződési idejű agresszív tüdődaganatok sugárkezelésekor előnyösebb frakcionálási séma:

- A hipofrakcionálás (ritkábban, nagydózisok)
- B a normál frakcionálás (napi 2 Gy heti 5x)
- C hiperfrakcionálás (naponta 2-3x kisebb dózisok)

36. A testfelszíntől általában mélyen fekvő tüdődaganatok sugárkezelésekor választandó sugárminőség:

- A orthovoltos rtg mélybesugárzás
- B Co⁶⁰gamma sugárzás
- C Linac fotonsugárzás
- D Linac elektronsugárzás

37. A limitált kissejtes tüdőrák radiokemoterápiájában a sugárkezelés időzítése a legelőnyösebb:

- A a kemoterápiás kezelések végén (posztkemoterápiás)
- B a kemoterápiás ciklusok közepén („szenvics”)
- C a kezelés elején a kemoterápiával együtt kezdve

38. A tüdőrák postoperatív sugárkezelésének célja:

- A a helyi kiújulás megelőzése
- B az áttételeződés esélyének csökkentése
- C a műtéti varratok kilökődésének megelőzése

39. A tüdőrák sugárkezelésének dózislimitáló tényezője:

- A a tüdőparenchyma sugártoleranciája
- B a szív és a nagyerek sugártűrő képessége
- C a nyelőcső és a gerincvelő toleranciadózisa

40. Kissejtes tüdőrákos beteg profilaktikus agykoponya-besugárzása:

- A reduktálja az agyi áttétképződés kockázatát
- B negatív agyi CT alapján indikálható
- C mindkét állítás igaz
- D egyik állítás sem igaz

41. A rosszindulatú daganat általános elnevezése:

- A hámszöveti kiindulású: rák, kötőszöveti kiindulású: szarkóma
- B hámszöveti: szarkóma, kötőszöveti: rák

42. A daganat jó- vagy rosszindulatúságának meghatározói:

- A a tumor nagysága, formája, elhelyezkedése
- B sejtszaporodási aktivitása, környezethez való viszonya, kiújulási és áttétképzési hajlama

43. A sugárterápia során közölt energia az alábbi sejtszaporodási fázisban a leghatékonyabb:

- A G₀
- B M
- C G₂-S fázisban

44. A humán daganatok közül a leggyorsabb kettőződési idejű:

- A lymphoma
- B vastagbélrák
- C emlőrák

45. A daganatok osztályozása a TNM rendszer szerint történik. Ezen belül:

- A T az áttét, N a tumor nagyság, M a daganattípus megfelelője
- B T a daganat mérete, N a nyirokcsomók érintettsége, M az áttétek léte/hiánya

46. A TNM-rendszeren alapuló daganat-stádiumbeosztások

- A azonos kockázati csoportokat
- B meghatározott terápiás lehetőségeket jelölnek
- C mindkettőt
- D egyiket sem

47. A daganatterápia célja szerint lehet:

- A kuratív, palliatív
- B neoadjuváns, definitív
- C egyik sem

48. A daganatterápiás lehetőségek egymáshoz viszonyítva lehetnek:

- A preoperatív (neoadjuváns)
- B posztoperatív (adjuváns)
- C definitív kezelések
- D mindegyik

49. Az onkológiai sebészi beavatkozás radikális, ha:

- A daganatmentességhez vezet
- B életminőség-javulást és túlélés-meghosszabbodást eredményez
- C 5 éven belül sem helyi, sem távoli kiújulás nem követi
- D A + B + C

50. A daganatellenes kezelés eredményét parciálisnak nevezzük, ha:

- A a tumorjelek teljesen hiányoznak min. 4 hétig
- B a tumor térfogata felére csökken min. 4 hétre
- C 50%-nál kevesebbet csökken 8 hét alatt

51. A daganatellenes kezelés eredményét komplettnek nevezzük, ha:

- A a tumor jelek teljesen hiányoznak legalább 4 hétig
- B a tumor térfogata felére csökken min. 4 hétig
- C 50%-nál kevesebbet csökken 8 hét alatt

52. A sugárterápia

- A helyi daganatellenes kezelési módszer
- B szisztémás kezelési forma
- C mindkettő
- D egyik sem

53. A sugárkezelés sejtpusztító hatásának mechanizmusa molekuláris szinten:

- A a DNS-spirál direkt károsítása
- B vízmolekulák hasításával sejtműködést károsító kémiai ágenseket képez
- C mindkettő
- D egyik sem

54. A sugárenergia céltérfogatba juttatásának két alapvető módszere:

- A lineáris gyorsító és kobaltágyú
- B teleterápia (távolbesugárzás) és brachyterápia (közelbesugárzás)
- C mindkettő

55. A sugárterápiás céltérfogat meghatározása a betegben

- A diagnosztikus CT, MR, PET alapján történik
- B kezelési testhelyzetben végzett „topometriás” szepteképkalkotáson jelölik ki
- C kétirányú „szimulációs” felvételen határozzák meg

56. A besugárzástervezéskor használt céltérfogat-definíciók közül a PTV (tervezési céltérfogat) jellemzője:

- A szűkebb, mint a CTV (klinikai target volumen)
- B magában foglalja a GTV-t (tumornagyság a diagnosztikus képkalkotón), a CTV-t (klinikai érintettséget) és a biztonsági zónát
- C csak a biztonsági zónát értjük alatta

57. A Gray (Gy) mint dózis fogalom:

- A az elnyelt energia egysége
- B a kiszolgáltatott összegdózis mennyisége
- C frakciódózis egység

58. A sugárterápia normál frakcionálás sémája:

- A napi 2-3 × 8-1,5 Gy heti 5 ×
- B heti 3 × 5 Gy
- C napi 2 Gy, heti 5 ×

59. Melyik a sugárterápia abszolút kontraindikációja?

- A savóshártya izzadmány
- B kifejezett oedema
- C aktív gyulladásozó folyamat

60. A sugárterápia mellékhatásait az alábbiak szerint csoportosítjuk:

- A korai – késői
- B helyi – általános
- C A + B

61. Embryonalis korban a vérképző rendszerhez tartozik, kivéve

- A szikhólyag
- B máj
- C lép
- D csontvelő

Többszörös választás 4-es kulcs alapján

Az alábbi kombináció segítségével jelölje meg a helyes válaszokat.

- A A, B és C válasz helyes
- B A és C válasz helyes
- C B és D válasz helyes
- D csak a D válasz helyes
- E mind a 4 válasz helyes

62. Csontvelő-károsodás okai lehetnek

- A ionizáló sugárzás
- B vegyszerek (organikus oldószerek, gyógyszerek)
- C biológiai okok (kóros aminosav-anyagcsere, malignus tumorok, genetikai betegség)
- D elhízás miatti vörös csontvelő arány csökkenése

63. Az akut lymphoid leukaemia (ALL) jellemzői:

- A leggyakoribb 2-10 éves kor között
- B lányoknál gyakoribb
- C a betegek 1/3-ánál leukocytosis jellemző
- D soha nem jár anaemiával

64. Akut lymphoid leukaemiában alkalmazott teljes koonyabesugárzás esetén rizikószerv, kivéve:

- A fogak
- B szemlencse
- C agy
- D pajzsmirigy

65. Az akut myeloid leukaemia jellemzői:

- A az ALL-nél rosszabb prognózis
- B idősebb gyermekkorban jelentkezik (9-10 év)
- C extrém fehérvérsejt-emelkedés jellemzi
- D az ALL magas malignitású eseteihez hasonló központi idegrendszeri érintettség

66. A perifériás nyirokszervek közé tartoznak:

- A nyirokcsomók
- B lép
- C nyálkahártyához asszociált lymphaticus szövet (MALT)
- D máj

Egyszerű választás

67. A Hodgkin-kór (HK) és non-Hodgkin-Lymphoma (NHL) aránya a malignus lymphomákon belül

- A 15% HK – 85% NHL
- B 35% HK – 65% NHL
- C 50% HK – 50% NHL
- D 85% HK – 15% NHL

68. Lymphomák képalkotó diagnosztikájában használatos módszerek, kivéve:

- A PET/CT
- B CT
- C MRI
- D scintigráfia

Relációanalízis

Válassza ki a következő állítás és indoklás közt fennálló lehetséges logikai kapcsolatok közül a helyeset!

- A az állítás és az indoklás is helyes, és köztük oki kapcsolat van
- B mindkettő igaz, de köztük oki kapcsolat nincs
- C az állítás igaz, de az indoklás nem
- D az állítás nem igaz, de az indoklás önmagában helyes
- E az állítás és az indoklás is helytelen

69. A malignus lymphomák kezelésében elsősorban a kemoterápia jön szóba, mert a tumorregressziót követően szükség esetén kisebb céltérfogatot kell sugárkezeltetni.

Többszörös választás 4-es kulcs alapján

Az alábbi kombináció segítségével jelölje meg a helyes válaszokat.

- A A, B és C válasz helyes
- B A és C válasz helyes
- C B és D válasz helyes
- D csak a D válasz helyes
- E mind a 4 válasz helyes

70. A Hodgkin-kórra leadható maximális sugárterápiás dózis:

- A néhány cm-es tumorra akár 40 Gy
- B teljestest-besugárzás 25 Gy-vel
- C effektív kemoterápiát követően 15-25Gy
- D agyi megjelenés esetén 55-60 Gy

Egyszerű választás

71. A malignus lymphomák esetén alkalmazható napi frakciódózis, kivéve:

- A 1-1,2 Gy/nap
- B 1,8-2 Gy/nap
- C 2,2 Gy/nap
- D 1,5 Gy naponta 2 alkalommal

72. A myeloma multiplexre jellemző, kivéve:

- A a daganatos haematologiai megbetegedések 20%-a myeloma
- B az időskor betegsége, átlagosan 65 éves korban jelentkezik
- C nagy mennyiségben termelődnek monoclonalis paraproteinek
- D általában halálos megbetegedés

Többszörös választás 4-es kulcs alapján

Az alábbi kombináció segítségével jelölje meg a helyes válaszokat.

- A A, B és C válasz helyes
- B A és C válasz helyes
- C B és D válasz helyes
- D csak a D válasz helyes
- E mind a 4 válasz helyes

73. Myeloma multiplex kivizsgálásakor ellenőrizni kell

- A szérum paraproteinek
- B szérum calcium és alkalikus phosphatase
- C C-reaktív protein
- D Béta-2 microglobulin szint

Egyszerű választás

74. Bőrlymphoma esetén alkalmazandó sugárterápiás technika:

- A teljestest-fotonbesugárzás
- B teljestestfelszín-elektronbesugárzás
- C teljesagy-besugárzás
- D az érintett régió fotonbesugárzása

75. A teljes testfelszín elektronbesugárzását követő korai mellékhatások, kivéve:

- A nyálmirigyduzzanat
- B csontfájdalom
- C nyálkahártya problémák
- D sűrű vizelet inger

Relációanalízis

Válassza ki a következő állítás és indoklás közt fennálló lehetséges logikai kapcsolatok közül a helyeset!

- A az állítás és az indoklás is helyes, és köztük oki kapcsolat van
- B mindkettő igaz, de köztük oki kapcsolat nincs
- C az állítás igaz, de az indoklás nem
- D az állítás nem igaz, de az indoklás önmagában helyes
- E az állítás és az indoklás is helytelen

76. Gyermekek malignus lymphomájának sugárkezelésekor az érintett csontból minél kevesebbet szabad a besugárzási mezőbe bevinni, mert így elkerülhető a csontdeformitás.**77. A pluripotens őssejtek bármilyen okból bekövetkező károsodása vezethet aplasticus anaemiához, mert őssejtpusztulással csak a haematogén vonal sérül.****78. A csontvelői őssejtek malignus proliferációját leukaemiának nevezzük, mert a vörös-vértestek esetében polycytaemia jelentkezik.****79. A Down-kór, illetve az intrauterin korban elszenvedett ionizáló sugárzás vezethet ALL kialakulásához, mert ezek a tényezők növelik a betegség kialakulásának kockázatát.**

80. Az acut myeloid leukaemia (AML) gyakrabban fordul elő olyan gyerekeknél, akik már más daganatos betegségből meggyógyultak, mert a kemoterápia miatt további betegségek alakulhatnak ki.

Egyszerű választás

81. Mit nevezünk osteoblastoknak?

- A csontsejtek
- B csontfalósejtek
- C porcsejtek
- D csontképzősejtek

82. Mit nevezünk osteolysisnek?

- A Az osteoblastok fokozott tevékenysége következtében a csontállomány felszívódik.
- B Az osteoclastok fokozott tevékenysége következtében a csontállomány felszívódik.
- C Csontelhalást.
- D Az osteoclastok fokozott tevékenysége következtében a csontállomány felszaporodik.

83. Melyek a fő jellemzői a myeloma multiplexnek?

- A plasmocyták felszaporodása a csontvelőben
- B Bence–Jones-fehérje felszaporodása a vérben
- C Lyticus csontelváltozások
- D Mindhárom

84. Mely képalkotóvizsgálat a legalkalmasabb a csontvelő megítélésére?

- A ultrahang
- B csontizotóp
- C MR
- D CT

85. Chordoma esetén hány Gy lenne az optimalis sugárdózis?

- A 30-40 Gy
- B 45-55 Gy
- C 60-75 Gy

86. Mi határozza meg az adható sugárdózist a chordoma esetében ?

- A radiodermatitis kialakulása
- B idegrendszeri károsodás esélye
- C sugárrezisztencia

87. Mely daganatokra jellemző az osteoplasticus csontáttét? (több válasz is lehet)

- A tüdő
- B vese
- C prostata
- D pajzsmirigy

88. Mely csontokon leggyakoribb az osteosarcoma?

- A koponya
- B borda
- C csípőcsont
- D combcsont

89. A chondrosarcoma elsődleges kezelése elsősorban

- A sebészi
- B sugárkezelés
- C kemoterápia
- D kemoterápia és sugárkezelés

90. Mely daganatra jellemző a csontszerkezet hagymalevélszerű átalakulása?

- A chondrosarcoma
- B osteosarcoma
- C osteoma
- D Ewing-sarcoma

91. Mely vizsgálatot végzik rutinszerűen a csontmetastasisok diagnosztizálására?

- A hagyományos rtg.
- B MR
- C CT
- D csontizotóp

92. Mi a multibone kezelés?

- A biszfoszfonát kezelés
- B szisztémás béta sugárkezelés
- C kábító fájdalomcsillapítás
- D foton sugárkezelés

93. Mely életkorban a leggyakoribb az osteosarcoma?

- A fiatalkor
- B középkor
- C időskor

94. Az I. stádiumú osteosarcoma esetén hány százalék lehet az 5 éves túlélés?

- A 10%
- B 30%
- C 60%
- D 90%

95. Mely daganatoknál jöhet szóba az ősejttranszplantáció? (több válasz lehet)

- A osteoma
- B Ewing-sarcoma
- C rhabdomyosarcoma
- D myeloma multiplex

96. A lipoma kezelése

- A minden esetben sebészi kezelés
- B sugárkezelés
- C nem szükséges kezelés

97. Hány százalék a Ewing-sarcomában szenvedők gyógyulási esélye?

- A 20%
- B 40%
- C több mint 60%

98. Mely szövetből indul ki a leiomyosarcoma

- A zsírszövet
- B harántcsíktizom
- C kötőszövet
- D simaizomszövet

99. Melyik áttét nem jellemző a légyszűrdaganatoknál?

- A tüdő
- B csont
- C nyirokcsomó
- D máj

100. A légyszűrdaganatoknál mely képalkotó vizsgálat adja a legtöbb információt?

- A MR
- B CT
- C hagyományos rtg
- D UH

101. Pontszerű sugárforrás körül hogyan változik a dózis a távolsággal?

- A négyzetesen csökken
- B egyenletesen csökken
- C lineárisan növekszik
- D nem változik

102. Mi a fotonsugárzás normál állapotú levegő tömegegységében kiváltott ionizációjának mérőszáma?

- A szórt dózis
- B elnyelt dózis
- C izodózis
- D besugárzási dózis

103. Mi az attenuációs koefficiens?

- A szórási hányados
- B csillapítási hányados
- C felezőréteg vastagsági hányados
- D szennyezettségi hányados

104. Mekkora adódik a $a_{ekv} = 4T/K$ képlet alapján egy 27x9-es téglalap-alakú besugárzási mező ekvivalens mérete? (T=terület, K=kerület)

- A $4,5 \times 4,5$
- B $13,5 \times 13,5$
- C 18×18
- D 36×36

105. Mi az az SSD?

- A forrás–tengely távolság
- B forrás–ionkamra távolság
- C forrás–asztal távolság
- D forrás–felszín távolság

106. Egészítsd ki: „A százalékos mélydózis (a maximumdózison túl)...

- A ...a sugárenergiával növekszik (adott mélységben)."
- B ...nem változik."
- C ...a sugárenergiával csökken (adott mélységben)."
- D ...a mélységgel nő.

107. 12-szer hányas az a téglalap alakú besugárzási mező, melynek ekvivalens mezőmérete az $a_{\text{ekv}} = 4T/K$ képlet segítségével 8x8-asnak adódik? (T = terület, K = kerület)

- A 2-es
- B 4-es
- C 6-os
- D 10-es

108. Mi nem igaz az ionizáló sugárzás által előidézett bőrpírra?

- A A bőrpír mértékét befolyásolja az egyéni sugárérzékenység.
- B Régebben ezt használták mint egyfajta biológiai dozimétert.
- C A bőrpír mértékét befolyásolja az ionizáló sugárzás energiája.
- D A bőrpír mértékét nem befolyásolja a frakcionálás, csak az osszdózis mértéke.

109. Melyik doziméter-család alkalmas valódi háromdimenziós dóziseloszlás nagyfelbontású mérésére?

- A ionizációs kamrák
- B félvezető detektorok
- C gélek
- D filmdoziméterek

110. 2013-tól milyen elven működő hatósági személyi dozimetriai ellenőrzés lett Magyarországon bevezetve?

- A félvezető detektoros
- B TLD
- C filmdozimetriai
- D pinpoint kamrás

111. Mi nem jellemző a gyémánt detektorokra?

- A jelentős hőmérsékletfüggésük van
- B vízállóak
- C kis méretűek
- D nagy érzékenységűek

112. Mi nem lényeges a szilárdfantomok víz-ekvivalens voltának megkövetelésekor?

- A vízzel közel azonos sűrűség
- B vízzel közel azonos opacitás
- C vízzel közel azonos effektív atomszám
- D vízzel közel azonos grammonkénti elektronszám

Igaz/hamis

*Jelölje I-vel, ha az állítás igaz, és H-val, amennyiben hamis.***113. A referencia levegő-kerma teljesítmény (K_{ref}) az ionizáló sugárzás által a levegőben létrejött másodlagos töltött részecskék mozgási energiája.****114. Az izocentrum a fősugárnyaláb és a beteg fő hossz tengelyének a metszéspontja.****115. A szabad-levegő ionizációs kamra a gyakorlati mérésekben használatos másodlagos készülékek kalibrálására szolgál.****116. A filmdenzitóméterrel optikai denzitás mérhető fény-transzmisszió segítségével.****117. A nagyobb energiájú fotonnyaláb a belépő oldalon a fokozódó build-up hatás következtében nagyobb bőrkárosodást idéz elő.****118. A geometriai mezőméret az adott (általában az 50%-os) izodózis-görbe által határolt távolság egy, a sugártengelyekre merőleges adott távolságú síkban.****119. A növekvő mezőméret csökkenő szórtfoton-hányaddal jár együtt.****120. A termolumineszcens dózismérők kiolvasásakor egyúttal a tárolt információ is törődik.**

121. Szilárd Leó már az 1910-es évek közepén tervezett egy ionizációs elven működő dózismérő eszközt.
122. A build-up sapka elsődleges feladata az érzékeny mérőeszköz fizikai védelme.
123. A filmdenzitometriában használatos filmek érzékenysége erősen energiafüggő.

Többes választás 4-es kulcs alapján

Az alábbi kombináció segítségével jelölje meg a helyes válaszokat.

- A A, B és C válasz helyes
 B A és C válasz helyes
 C B és D válasz helyes
 D csak a D válasz helyes
 E mind a 4 válasz helyes
124. Ismert sugárforrással adott mezőmérettel sugarazunk adott ideig egy adott távolságban lévő vízfantomot, és mérjük adott (a build-up-régió vastagságánál nagyobb) mélységben a dózist. Melyik esetben mérnénk ehhez képest nagyobb dózist?
- A ha csökkentjük a vízfantom forrástól mért távolságát
 B ha növeljük a mérési pont mélységét
 C ha növeljük a mezőméretet
 D ha csökkentjük a besugárzási időt
125. Melyik kamratípus alkalmas felszíni dózismérésre?
- A gyűszűkamra
 B szabadlevegő ionizációs kamra
 C Farmer-kamra
 D extrapolációs kamra
126. Melyik a build-up hatásra vonatkozó helyes kijelentés?
- A nagyobb energiánál kifejezettebb
 B csökkenti a bőrdózist
 C a felszín és a dózismaximum közötti tartományt foglalja magában
 D többek között megléte gátolja a bőr biológiai doziméterként történő alkalmazását

127. Melyik doziméterekre igaz, hogy intézetek közötti dózismérést is lehetővé tesz, olcsó, kisméretű, ugyanakkor hátránya, hogy a kiolvasás hatására törlődik a benne tárolt információ?
- A ionizációs kamra
 B film
 C dióda
 D TLD

Relációanalízis

Válassza ki a következő állítás és indoklás közt fennálló lehetséges logikai kapcsolatok közül a helyeset!

- F az állítás és az indoklás is helyes, és köztük oki kapcsolat van
 G mindkettő igaz, de köztük oki kapcsolat nincs
 H az állítás igaz, de az indoklás nem
 I az állítás nem igaz, de az indoklás önmagában helyes
 J az állítás és az indoklás is helytelen
128. Pontszerű sugárforrás intenzitása 2-szer nagyobb távolságban csupán feleakkora, mert pontszerű forrásra a négyzetes fogyás jellemző.
129. A bőrpirosodás mértékének mérése kiválóan alkalmas biológiai dozimetriai számolásokra, mert a megavoltos besugárzó készülékeknél egyértelmű a kapcsolat a bőrpirosodás és a mélyebben fekvő célterületek által elnyelt dózis között.
130. A nagyobb mezőméret adott mélységben a fősugár mentén nagyobb leadott dózist is eredményez, mert a mezőméret növelésével nő a szórtfoton-hányad járulékos dózisa is.

MEGOLDÓKULCS

- | | | |
|-------|-------|---------|
| 1. B | 33. B | 65. D |
| 2. A | 34. A | 66. A |
| 3. D | 35. C | 67. A |
| 4. C | 36. C | 68. D |
| 5. D | 37. C | 69. A |
| 6. A | 38. A | 70. B |
| 7. E | 39. C | 71. D |
| 8. B | 40. C | 72. D |
| 9. A | 41. A | 73. D |
| 10. A | 42. B | 74. B |
| 11. B | 43. C | 75. D |
| 12. D | 44. A | 76. E |
| 13. D | 45. B | 77. C |
| 14. A | 46. C | 78. B |
| 15. C | 47. A | 79. A |
| 16. C | 48. D | 80. B |
| 17. C | 49. D | 81. D |
| 18. B | 50. B | 82. B |
| 19. A | 51. A | 83. D |
| 20. A | 52. A | 84. C |
| 21. A | 53. C | 85. D |
| 22. C | 54. B | 86. B |
| 23. C | 55. B | 87. C+D |
| 24. B | 56. B | 88. D |
| 25. B | 57. A | 89. A |
| 26. C | 58. C | 90. D |
| 27. E | 59. C | 91. D |
| 28. A | 60. C | 92. B |
| 29. B | 61. D | 93. A |
| 30. C | 62. A | 94. D |
| 31. A | 63. B | 95. B+D |
| 32. B | 64. A | 96. C |

- | | | |
|-------|-------|-------|
| 97. C | 109.D | 121.I |
| 98. D | 110.D | 122.H |
| 99. C | 111.A | 123.I |
| 100.A | 112.B | 124.B |
| 101.A | 113.I | 125.D |
| 102.D | 114.H | 126.E |
| 103.B | 115.I | 127.D |
| 104.B | 116.I | 128.D |
| 105.D | 117.H | 129.E |
| 106.A | 118.H | 130.A |
| 107.C | 119.H | |
| 108.D | 120.I | |

GYAKORLATI TESZTKÉRDÉSEK

Igaz-hamis állítások

1. A beteg első megjelenése során a BNO kód megadása nem kötelező.
2. Az ambuláns vizsgálat során a beteg státusa rögzítésre kerül.
3. Az ambuláns vizsgálat során a beteg TNM státusa rögzítésre kerül.
4. A szimulációra kerülő betegeknek a beteg adatait csak írásban kell rögzíteni.
5. A végszimuláció során nincsen dokumentációs köteleesség.
6. A beteg fektetése során felhasznált eszközöket (alátét, tartók, rögzítők, maszk stb.) a beteg kórlapjában is rögzíteni kell.
7. A fektetésről a leírás mellett lehetőség szerint fényképes dokumentáció készül.
8. A beteg első sugárkezelése előtt nem kell a kezelési információkat a kórlapban rögzíteni.
9. Minden kezelési esemény dokumentálása (elektronikus és nyomtatott formában is) kötelező.
10. A beteg kórlapjában a kezelési terv nem szerepel.
11. A beteg kezelést követő kontroll vizsgálatán dokumentálni kell a releváns új klinikai információkat is.
12. A 2D beállítás kizárólag CT alapon készül el.
13. A terápiás szimulátor asztalkonfigurációja nem egyezik a tervezési CT asztalkonfigurációjával.
14. A szimulátor gantry, illetve kollimátor beállításai megfelelnek a terápiás LINAC beállításával, paramétereivel.
15. A szimulátor asztal beállításai megfelelnek a LINAC kezelőasztal beállításával (síkfelület, azonos indexálás az esetlegesen meglévő fektetőrendszerekhez, azonos elmozdulás).
16. A szimulátor lézerjelei megegyeznek a LINAC lézerjeleivel.
17. A szimulátorban beállított és rögzített mezőméretek, asztalbeállítások a LINAC vezérlő számítógépbe kizárólag manuális úton továbbíthatóak.
18. A modern fektetőrendszerre jellemzőek az indexált, sugáráteresztő (legtöbbször karbon alapú) asztallemek (couch).
19. A modern fektetőrendszerre jellemzőek a termoplasztikus (hőre lágyuló) műanyag maszkrendszerek (speciálisan régióknak megfelelő kialakítással, a couchoz fixen-reprodukálhatóan rögzíthetőek).
20. A modern fektetőrendszerre jellemzőek az indexált, standard fejtartók, kartartók (reprodukálhatóan beállíthatóak).

21. A modern fektetőrendszerre jellemzőek a koponya-fej-nyak-mellkasi-hasi-végtagi alátétek.
22. A modern fektető rendszerre jellemző az egyéb járulékos elemek (bellyboard, speciális mammarendszer, breast board stb.) használata.
23. A nyelvék nem alkalmas a kemény szájpád dózisterhelésének csökkentésére.
24. A tervezéses CT-vizsgálat során többnyire natív vizsgálatot készítünk (kontrasztos felvétel is használható, amennyiben a tervezőrendszer rendelkezik inhomogenitás korrekciós képességgel).
25. A tervezéses CT-vizsgálat során vízszintes szivacsmatracnak kell lenni a CT-vizsgálóasztalon.
26. A tervezéses CT-vizsgálat során a vizsgálat régiója (range) és szeletvastagsága a radioterápiás protokoll szerint kerül kijelölésre.
27. A tervezéses CT-vizsgálat során a vizsgálatot nem 0 fokos gantry szögállásban kell elvégezni.
28. A tervezéses CT-vizsgálat során a CT-vizsgálati zoom értéket mindig úgy kell beállítani, hogy a teljes test átmetszet látható legyen a felvételeken. (Ha ez nem kivitelezhető, minimum 2 markernek látszani kell, és ott legyen látható a bőrfelszín, ahol a tumorlokalizáció van, illetve ahol a kezelés során a várható sugárbelépési pontok lesznek. Szükség esetén fizikussal meg kell beszélni.)
29. A tervezéses CT-vizsgálat során a vizsgálatokat légzésvezérlés nélkül kell végezni.
30. A tervezéses CT-vizsgálat során a vizsgálatot megelőzően AP v. oldal irányú topogram készül.
31. A tervezéses CT-vizsgálat során ideális esetben minden tervezéshez használt CT-berendezés rendelkezik az adott intézetre specifikus elmentett templátokkal.
32. A tervezéses CT-vizsgálat során a tervezési CT-vizsgálatok a vizsgálati régióknak megfelelően felhelyezett (vagy a maszkra, vagy a beteg bőrére) CT-markerekkel készül (virtuális tervezési izocenter meghatározása).
33. A tervezéses CT-vizsgálatok regisztrálásánál mindig szerepelni kell, hogy a vizsgálat tervezéses vizsgálat volt az egyéb rutin paraméterek mellett.
34. A tervezéses CT-vizsgálat során, amennyiben szoftveres lehetőségek adóttak, az orvos/fizikus már a szimulációkor beszúrhatja a leendő izocenter helyét.
35. A tervezéses CT-vizsgálat során az elkészült CT-sorozaton ellenőrizni kell a vizsgálati paramétereket, illetve a CT-markerek elhelyezkedését is (fontos, hogy egy axiális szeletbe essenek).
36. A tervezéses CT-vizsgálat során, amennyiben szükséges, a műtéti hegeket dróttal jelöljük (emlőtumorok, bőrtumorok stb.).
37. A koponyamaszkolás során a beteg fejtartása nem lényeges szempont.

38. Agytumrok előkészítése során a koponyamaszk esetén megengedett 3–5 mm-es elmozdulás a maszkon belül.
39. Agytumrok esetén elégséges 1 cm-es szeletvastagság alkalmazása.
40. Fej-nyak tumorok esetén lehetőség szerint 3–5 mm-es szeletvastagságot kell alkalmazni.
41. A nyelvék elhelyezése az első maszkolás során kell, hogy megtörténjen.
42. Amennyiben a beteg a tervezés CT-vizsgálat során bemozdul, a vizsgálatot nem kell megismételni.
43. Fej-nyak tumoros betegeknél tracheostoma esetén a fém kanült eltávolítjuk, amennyiben szükséges műanyag kanülre cseréljük.
44. Fej-nyak tumoros betegnél felületes tumorok esetén bolus alkalmazása lehetséges.
45. Mellkasi tumorok esetén minden esetben maszkrögzítést kell alkalmazni, függetlenül a beteg állapotától.
46. Mellkasi tumorok tervezés CT-vizsgálata esetén az ideális szeletvastagság 5 mm.
47. Emlőtumoros betegek fektetéséhez speciális eszközöket (breast board, kartartók stb.) alkalmazunk.
48. Nagy méretű emlő esetén nincsen szükség speciális fektetési, maszkolási eljárásra.
49. Emlőtumoros beteg előszimulációja, CT-szimulációja során dróttal kell jelölni a heg vonalat, valamint az emlő alsó és felső anatómiai határait.
50. Hasi tumorok esetén nem minden esetben szükséges hasi maszkrögzítés elvégzése.
51. Hólyagtumoros betegek esetén lehetőség szerint teli hólyaggal kell elvégezni a tervezés CT-vizsgálatot.
52. Vulvatumor vagy vulvaris propagáció esetében a lábakat „békapozícióban” terpeszteni kell, hogy az összefekvő területek sugárterhelését csökkentjük.
53. Belly board alkalmazása nem csökkenti a vékonybelek sugárterhelését.
54. Prostatatumorok tervezési protokolljába egyes helyeken beletartozik felfújható végbélballonok alkalmazása is.
55. Végtagtumorok előkészítése során egyedi speciális maszkokat alkalmazunk.
56. Bőrtumoros betegek esetén mindenképpen 3D tervezést kell alkalmazni.
57. Felületi kezelések esetén, amennyiben alkalmazzuk, a bolusnak a kezelni kívánt területet bőven fednie kell, azaz legalább 2–3 cm-rel túlnyúlik a kezelendő területen.
58. Felületi kezelések esetén, amennyiben alkalmazzuk, a bolus vastagságát az alkalmazott technika (elektron v foton), illetve célmélység határozza meg.
59. Felületi kezelések esetén a bolus, amennyiben alkalmazzuk, a kezelendő felületre minél pontosabban, minél szorosabban fekdjön fel.
60. A beteg első kezelését megelőzően regisztrálni kell adatait (személyes, klinikai, dozimetria stb.) a LINAC vezérlőben.
61. Első kezelés megkezdése előtt mezőellenőrző folyamat (Portál, EPID, CBCT stb.) elvégzése kötelező.

62. A mezőellenőrzés tényét nem kell dokumentálni.
63. Intézeti protokolltól függően bizonyos fektetési hibák felett a mezőellenőrzést meg kell ismételni.
64. A mezőellenőrzés nem alkalmas szisztémás hibák kiszűrésére.
65. A mezőellenőrzés nem alkalmas random hibák kiszűrésére.
66. Minden kezelést követően treatment chart kerül kinyomtatásra.
67. A DRR elektronikus és nyomtatott formában is alkalmazható.
68. Verifikáció mindig elégséges egy mezőből.
69. A KV és MV verifikációs technikai között nincsen lényegi különbség.
70. A CBCT hazánkban széles körben elterjedt, napi szinten használt technika.
71. A Portal imaging hazánkban széles körben elterjedt, napi szinten használt technika.
72. Az EPID hazánkban széles körben elterjedt, napi szinten használt technika.
73. Teljestest-besugárzás során speciális nagy fókuszbőr távolság alkalmazására lehetőséget nyújtó technikára van szükség.
74. Hazánkban létezik speciálisan teljestest-besugárzásra kifejlesztett gép.
75. Mezőillesztés nem lehetséges teljes test besugárzása során.
76. Teljestest-besugárzáshoz egyedileg öntött tüdőtakarásokat alkalmazunk.
77. Az SRS és az SRT között nincsen különbség.
78. Agyi stereotaxia során speciális rögzítési eljárásokat alkalmazunk (invazív, nem invazív).
79. A stereotaxiás fejtartó keretet a koponyacsontra – rendszerint homlok- és tarkótájrán – helyi érzéstelenítésben készített furatok segítségével rögzítik.
80. Stereotaxiás agybesugárzás tervezéséhez, amennyiben ez nem kontraindikált, MR alapú képi információt is felhasználunk.
81. Intracraniális stereotaxia során kizárólag malignus tumorok kezelhetőek.
82. Extracraniális stereotaxia nem igényel speciális előkészítést, rögzítést.
83. Extracraniális stereotaxia ideális esetben képvezérlés mellett történik.
84. Extracraniális stereotaxia során a beteg testének rögzítésére vákuummatrac használatos.
85. A hasi kompresszió alkalmazása segít a légző mozgásokból eredő bizonytalanságok kiküszöbölésében.
86. Modern 3D alapú brachyterápia tervezésére kizárólag UH használható.
87. A modern 3D alapú brachyterápia tervezéshez CT, MR valamint UH információ használatos.
88. Emlőtumorok boost kezeléshez kizárólag UH vezérelt brachyterápia használatos.
89. A prostatadaganatok LDR seed közel terápiájában a leggyakrabban alkalmazott eljárás az UH vezérelt intervenció.
90. A cevixrákok modern 3D alapú brachyterápiájában napjainkban gold standardnak tekinthetőek a CT-MR fúzió alapuló besugárzás tervezési eljárások.

91. Cevixrákok közelterápiás ellátáshoz használatos eszköz a vienna applikátor.
92. Cevixrákok közelterápiás ellátáshoz használatos eszköz a manchester applikátor.
93. A gammakés egy speciális lineáris gyorsító berendezés.
94. A gammakés kobalt tölteteket használ.
95. A tomoterápia közelterápiás eljárás.
96. A cyber knife alkalmazása nehezen hozzáférhető, nagy pontosságot igénylő tumoroknál a legcélszerűbb.
97. Sugársebészeti beavatkozásokhoz klasszikus TeCo berendezés használatos.
98. A gamma kés alkalmazása lehetséges extracraniális lokalizációkban is.
99. A cyber knife kezelések során a kezelőfej mellett a kezelőasztal is mozgatható.
100. A cyber knife nagy mezőméretekkel dolgozik.

GYAKORLATI KÉRDÉSEK MEGOLDÓKULCSA

1. H	26. I	51. H	76. I
2. I	27. H	52. I	77. H
3. I	28. I	53. H	78. I
4. H	29. I	54. I	79. I
5. H	30. I	55. I	80. I
6. I	31. I	56. H	81. H
7. I	32. I	57. I	82. H
8. H	33. I	58. I	83. I
9. I	34. I	59. I	84. I
10. H	35. I	60. I	85. I
11. I	36. I	61. I	86. H
12. H	37. H	62. H	87. I
13. H	38. H	63. I	88. H
14. I	39. H	64. H	89. I
15. I	40. I	65. H	90. I
16. I	41. I	66. I	91. I
17. H	42. H	67. I	92. I
18. I	43. I	68. H	93. H
19. I	44. I	69. H	94. I
20. I	45. H	70. H	95. H
21. I	46. I	71. I	96. I
22. I	47. I	72. I	97. H
23. H	48. H	73. I	98. I
24. I	49. I	74. I	99. I
25. I	50. H	75. H	100.H

TÁRGYMUTATÓ

A

acusticus neurinoma 343
adjuváns terápia prostatadaganatok esetén 270
agyi limfómák sugárkezelése 295
~ metasztázisok sugárkezelése 295
ALL jellemzői 300
~ tünetei 300
AML jellemzői 301
antiandrogének 272
ART (adaptív sugárterápia) 351
arterio-venosus malformatiók 342

B

besugárzási technikák TBI esetén 309
biológiai terápia prostatadaganatok esetén 273
biszfoszfonátok 273, 330

C, Cs

chondroblastoma 319
chondroma 318
chondromixofibroma 319
chondrosarcoma diagnózisa 326
~ kezelése 326
chordoma 319, 342
„cone beam” CT-berendezések 350

CT szerepe a modern sugárterápiában 352
CT-alapú 3D tervezés vesedaganatok esetén 248
csírasejtes daganatok sugárkezelése 294
csontáttét 329
csontizotóp-vizsgálat prostatatumorok esetén 262
csontsarcomák kezelése 324
~ tünetei 323

D

definitív RT endometriumdaganatok esetén 224
~ ~ hólyagtumorok esetén 241
~ ~ penistumorok esetén 233
~ sugárkezelés Ewing-sarcoma esetén 328
~ ~ prostatadaganatok esetén 267
denusumab 273
desmoid tumorok 344
docetaxel 273
Duypurten-kontraktúra 344

E

elektronikus mezőellenőrző rendszer (EPID) 347, 350
embrionális eredetű tumorok sugárkezelése 293
endometriumdaganatok sebészi kezelése 223

~ stádiumbeosztása 222
~ sugárterápiája 223
Ewing-sarcoma 327
~ sugárkezelése 328
extracraniális stereotaxia 349
extraossealis Ewing-sarcoma 327

F

FDG/methionin PET-vizsgálat 283

G, Gy

Gleason score 260
glioblasztóma multiforme sugárkezelése 291
gonadstroma tumorok 252
Graves orbitopathia 341
gyógyszeres kezelés lágyrésztumorok esetén 338

H

haemangióma 331
hámszövet 317
harántcsíkkolt izomszövet rosszindulatú daganatai 333
háromdimenziós konformális radioterápia prostatatumorok esetén 264
has-kismencede-CT heretumorok esetén 253
heredaganat, csírasejtes 252
heretumorok TNM-beosztása 250
hipofízistumorok sugárkezelése 294
hipofrakcionált radioterápia prostatadaganatok esetén 268
Hodgkin-kór 304

hólyagtumorok TNM-beosztása 236
hólyagtükrözés 238
hormonellenes terápia prostatadaganatok esetén 271
hormonkezelés endometriumdaganatok esetén 225
húgyhólyagdaganatok mélybeterjedése 236
~ tünetei 237
hypertermia cervixcarcinoma esetén 218
hypophysis adenoma 343

I

idegrendszeri tumorok szövettani típusai 282
idegszövet 317
intenzitás modulált ívterápia 285
~ ~ radioterápiás sugártervezés 284
~ ~ sugárterápia (IMRT) 347
intracraniális stereotaxia 349
invazív, szövetközi sugárkezelés KIR-daganatok esetén 290
invers planning 348
izomszövet 317

K

kémiai kasztráció prostatadaganatok esetén 272
kemoterápia endometriumdaganatok esetén 225
~ prostatadaganatok esetén 273
kemoterápiával kombinált sugárkezelés lymphomák esetén 305
képalkotó diagnosztika csontsarcomák esetén 323
kismencede-MR 222

koponya-sugarkezelés során kialakuló mellékhatások 301
 kötő-/támasztószövet 317
 kötőszövet rosszindulatú daganatai 333
 kraniospinális sugarkezelés 287
 KV imaging 350

L

lágyrészek porc-/csontszövetképző rosszindulatú daganatai 335
 lipóma 331
 „low grade” gliomák sugarkezelése 293
 lymphangioma 332
 lymphomák terjedése 304

M

magas inguinalis semicastratio 255
 malignus gliomák sugarkezelése 291
 méhtrák diagnózisa 220
 ~ prognózisa 220
 ~ szövettani típusai 220
 ~ tünetei 220
 mellkas-has-CT vesedaganatok esetén 246
 meningeoma 342
 ~ sugarkezelése 295
 mesothelszövet rosszindulatú daganatai 334
 metastaticus hólyagtumrok kezelése 240
 molekuláris leképezés 352
 morfológia 351
 mozgás 351
 MR szerepe a modern sugarterápiában 352
 MRI prostatatumorok esetén 261
 ~ vesedaganatok esetén 246
 MR-spectroscopia prostatatumorok esetén 261

MR-vizsgálatok heretumorok esetén 254
 ~ lágyrésztumorok esetén 335
 multibone kezelés 330
 myeloma multiplex kezelése 311, 321

N, Ny

nehézszeccske-besugárzás KIR-daganatok esetén 291
 nephrectomia 247
 non-Hodgkin-lymphoma 304
 nyirokerek rosszindulatú daganatai 334
 nyirokrégiók sugarkezelése penistumorok esetén 234
 nyirokszövet felépítése 302

O, Ó

óriássejtes daganat 319
 osteochondroma 318
 osteodysplasia 318
 osteoid osteomák 319
 osteolysis 318
 osteomalacia 318
 osteonecrosis 318
 osteoporosis 318
 osteosarcoma szövettani beosztása 322
 osteosclerosis 318

P

palliatív besugárzás hólyagtumrok esetén 242
 ~ ~ penistumorok esetén 234
 ~ kezelés endometriumdaganatok esetén 225

palliatív sugarterápia heretumorok esetén 257
 ~ ~ vesedaganatok esetén 248
 palliatív-definitív sugarkezelés lágyrésztumorok esetén 338
 paraaorticus nyirokrégió 256
 paragangliomák 334
 paraneopláziás tünetek 245
 penisdaganatok sebészi kezelése 232
 penistumorok klinikai stádiumbeosztása 231
 ~ TNM-beosztása 231
 ~ tünetei 231
 perifériás idegek/vegetatív ganglionok rosszindulatú daganatai 334
 PET/CT-vizsgálatok heretumorok esetén 254
 ~ prostatatumorok esetén 262
 petefészek-daganatok diagnosztikája 226
 ~ terápiája 227
 ~ TNM-stádiumbeosztása 227
 portál film 350
 portal imaging 350
 postoperatív RT hólyagtumrok esetén 242
 ~ ~ penistumorok esetén 234
 ~ RT/KRT cervixcarcinoma esetén 217
 ~ sugarkezelés Ewing-sarcoma esetén 329
 ~ ~ lágyrésztumorok esetén 338
 ~ ~ vesedaganatok esetén 248
 post-transplantációs salvage kezelés 310
 preoperatív radioterápia vesedaganatok esetén 248
 ~ sugarkezelés Ewing-sarcoma esetén 328
 ~ ~ lágyrésztumorok esetén 337
 primer csontlymphoma 329
 ~ here lymphoma sugarkezelése 308
 ~ központi idegrendszeri lymphoma sugarkezelése 307
 ~ multifokális csontlymphoma 329
 primitív neuroectodermális tumorok sugarkezelése 293

prostata HDR-AL BT 269
 prostatatumorok klinikai klasszifikációja 260
 ~ TNM-beosztása 259
 PSA-teszt 258
 pterygium 341

R

radikális prostatectomia 263
 Reed–Sternberg-sejtek 304
 retroperitonealis lymphadenectomia (RLA) 255
 ~ nyirokrégiók besugárzása heretumorok esetén 256
 rosszindulatú lágyrészdaganatok 333

S, Sz

schwannoma 332
 sebészi beavatkozások lágyrésztumorok esetén 337
 ~ kasztráció prostatadaganatok esetén 271
 seed implantáció 269
 seminoma sugarkezelése 256
 sextáns biopsia 261
 simaizomszövet rosszindulatú daganatai 333
 spinális tumorok sugarkezelése 296
 step and shoot technika 348
 stereotaxiás külső besugárzás KIR-daganatok esetén 289
 sugarkezelés húgyhólyagdaganatok esetén 240
 ~ lymphomák esetén 306
 sugarterápia ovariumcarcinoma esetén 228
 ~ vesedaganatok esetén 248
 sugarterápiás mellékhatások penistumorok esetén 235

synovialis szövet daganatai 334
szerv, párhuzamosan-kapcsolt 279
~ sorban-kapcsolt 279
szervmegőréssel indikált RKT hólyagtumrok
esetén 242
szimultán RKT hólyagtumrok esetén 242

T

teljes koponyabesugárzás 288
~ testfelszín elektronbesugárzása bőrlym-
phoma esetén 311
teljestest-besugárzás 309
tobozmirigy-daganatok sugárkezelése
294
tűzdeléses/intersticiális brachyterápia prostata-
daganatok esetén 268

U

UH szerepe a modern brachyterápiában 352
UH-vizsgálat, hüvelyi 220
~ lágyrésztumrok esetén 335
~ vesedaganatok esetén 245

V

vérerek tumorai 334
vesedaganatok klinikai stádiumbeosztása 245
veseparenchyma tumorainak TNM-beosztása 244
vesesejtes carcinoma 245

Zs

zsírszövet rosszindulatú daganatai 333