



NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága és a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság hivatalos tudományos folyóirata

Alapító: **Dr. Bősze Péter** ■ Főszerkesztő: **Dr. Rigó János Jr.**

Szerkesztő: **Dr. Hruby Ervin** ■ Szerkesztőségi titkár: **Barabás Terézia**

TARTALOM

NŐORVOSI DAGANATGYÓGYÁSZAT (1)

Szerkesztő: *Bősze Péter dr.*

HÁMEREDETŰ PETEFÉSZEKSRÁK

Szerkesztők: *Bősze Péter dr., Pálfalvi László dr.*

	Előszó – <i>Rigó János Jr. dr.</i>	1
	Bevezetés – <i>Bősze Péter dr.</i>	4
MEGHATÁROZÁS KÓREREDET SZŰRÉS	Meghatározás, osztályozás, kórkialakulás – <i>Bősze Péter dr., Hendrik Zoltán dr.</i> Gyakoriság, halálozás, kockázati tényezők, a szűrés és megelőzés lehetőségei – <i>Horányi Dániel dr.</i> A hámeredetű petefészekrák és a méhkürt klinikai kapcsolata – <i>Koiss Róbert dr.</i>	5 16 20
KÓRISMÉZÉS	A klinikai és laboratóriumi kórismézés lehetőségei – <i>Molnár Balázs dr.</i> Az ultrahangvizsgálat szerepe – <i>Artner Attila dr.</i> Egyéb képalkotó vizsgálatok: CT, MR és PET (PET-CT) – <i>Szathmári Erzsébet dr., Máté Szabolcs dr.</i>	22 27 30
KEZELÉS	Szokványos gyógyszeres kezelés – <i>Szánthó András dr., Révész János dr.</i> A molekulacélzó és kísérleti gyógyszeres kezelések lehetőségei – <i>Petrányi Ágota dr., Dohán Orsolya dr.</i> A sebészi kezelés általános szempontjai – <i>Lampé Rudolf dr.</i> A méh, a petefészkek és a cseplesz eltávolítása – <i>Lintner Balázs dr.</i> Kismedencei és a főerek körüli nyirokszövet eltávolítása – <i>Pálfalvi László dr.</i> Bélsébzeti elemek – <i>Pálfalvi László dr.</i> Felső hasüregi műtéti elemek – <i>Krasznai Zoárd Tibor dr.</i> A hashártya eltávolítása és a magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia (HIPEC) – <i>Tóth Lajos Barna dr., Bartók Róza dr.</i> A sugárkezelés kérdése – <i>Lőcsei Zoltán dr.</i>	35 40 45 48 52 54 57 62 66
A KIÚJULT PETEFÉSZEKSRÁK	A kiújult petefészekrák gyógyszeres kezelésének lehetőségei – <i>Petrányi Ágota dr.</i> A kiújult petefészekrákok sebészi kezelése – <i>Lampé Rudolf dr., Krasznai Zoárd dr.</i>	69 75
EGYÉB MEGFONTOLÁSOK	A hámeredetű petefészekrák és a várandósság – <i>Rigó János Jr. dr.</i> Örökletes petefészekrák – <i>Bősze Péter dr., Baghy Kornélia dr.</i> A hámeredetű petefészekrák – összegzés – <i>Bősze Péter dr., Pálfalvi László dr.</i> Fogódzó nevezettár – <i>Bősze Péter dr.</i>	78 80 96 109

A hashártya eltávolítása és a magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia (HIPEC)

TÓTH LAJOS BARNA DR., BARTÓK RÓZA DR.

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Általános Sebészet, Nyíregyháza

■ BEVEZETÉS

A daganatot teljesen eltávolító műtét - hashártya-eltávolítással és magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápiával kiegészítve (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) – személyre szabott sebészi és gyógyszeres kezelés, amelyet világszerte sikeresen alkalmaznak (1). Paul Sugarbaker (2) fejlesztette ki az 1990-es években.

Elvi alapja: Sugarbaker (3) írta le, hogy a daganat eltávolítását követő kiújulás oka az eltávolíthatatlan, hasüregben maradt daganatsejtek vándorlása és megtapadása. Ezen a sebészi módszerek nagymérvű fejlődése sem változtatható. Az 5 éven belüli kiújulások aránya megközelíti a 60%-ot, még a teljes daganateltávolítással műtött betegeknél is (1, 4). Ezért szükséges a HIPEC, mely elpusztítja az eltávolíthatatlan vándorló ráksejteket is.

A módszer a különböző eredetű hashártyai daganatos betegségek kezelésére alkalmazható, így petefészekrákban, vastagbél- végbél daganatokban, hashártyai kocsánydaganatosságban* (pseudomyxoma peritoneiben), valamint a savósburok-daganatokban is. Hatásosságának bizonyítása a hashártyai szóródással járó gyomor- és hasnyálmirigy-daganatokban még élenk kutatás alatt áll.

Az eljárás lényege a daganat teljes eltávolítása, amelyet a műtét alatti, magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia követ. Feltétele: minden látható daganat, daganatosan beszűrt szerv eltávolítása. Ha ez nem sikerül, a hasüregi gyógyszeres kezelés eredménytelen lesz, mivel az általunk használt kemoterápiás szerek szövetbe hatolása mindössze néhány milliméter.

A gyakorlatban ez a módszer magában foglalja a fal hashártya teljes kiirtását, a kis- és nagycseplesz, szükség esetén a lép, a féregnyúlvány, az epehólyag, a máj Glisson-tokjának, valamint a nőgyógyászati szervek eltávolítását. A bélrendszer daganatos beszűrttségénél gyomor- illetve bélcsonkolás is szükséges.

A nemzetközi ajánlások és saját gyakorlatunk alapján is a beavatkozás javallata nőgyógyászati kórképeknél a hashártyai szóródással járó petefészekrák. Elsődleges műtétként és ki-

újult daganatoknál is alkalmazható, akár ismételten is. Számos betegünkönél többször is végeztünk daganateltávolító műtétet, ismételt HIPEC adásával kiegészítve.

■ A HASHÁRTYA SZEREPE

A HIPEC hatékonyságának megértéséhez szükséges a hashártya anatómiájának, valamint a hashártyai daganatos áttétek kialakulásának átfogó ismerete, melynek alapján érthetővé válik, hogy ezt a kórképet nem a távoli áttétekhez hasonlóan kell kezelni. A ráksejtek hashártyafelszíni megtapadásának molekuláris folyamata pontosan meghatározott és leírt (5).

A hashártya az emberi test legnagyobb és legsokrétűbb savós hártyája, összetett működése miatt ma már különálló szervként kezeljük (6). A hasüregi szervek többségét hashártya borítja, mely a fal hashártyával együtt bonyolult üregrendszer képez. Ezekben vándorolnak és tapadnak meg a hasüregi ráksejtek; előszeretettel a hashártyatasakokban, a kismedencében, valamint a folyadék felszívódási felületein, például a rekesz alatti területeken. Ezekre a részekre különös figyelmet kell szentelni a műtétnél.

A hashártya szövettanilag lényegében három részre osztható: az egyrétegű savóshám* (mesothelialis sejtsor), alatt az alapártya található, melyet az alapszövet (submesothelium) követ. Ebben a rétegben található a hajszálerek, a sejten kívüli állomány elemei, a nyirokerek és az itt lejátszódó fontos immunfolyamatokban részt vevő macrophagok, hízó- és kötőszöveti sejtek is. A savóshámnak is fontos szerepe van a hashártyai környezet állandóságának fenntartásában a hashártyafolyadék termelésével. Egyes sejteken parányi bolyhok is találhatóak; ezek nemcsak a felszínt növelik, hanem a hasüregi folyadék keringését is elősegítik (5).

Tehát a hashártya első fő szerepe a hashártyai folyadék továbbításának, keringésének biztosítása. A termelt folyadék elősegíti a szervek sűrűdásmentes elmozdulását is. A leírt képletek sajátos tulajdonságaikkal alkotnak elsődleges védelmi vonalat a fertőzések és a daganatok ellen. Nem elhanyagolható feladat a növekedési faktorok termelése sem, amelyeknek a sérülést

követő gyors helyreállító folyamatokban van szerepük; daganatos környezetben viszont kiváló lehetőséget teremtenek a ráksejtek terjedésére (7).

A daganatos áttétek kialakulása petefészekráknál is többlépcsős folyamat. Az elsődleges daganatból származó sejtek a hasüregbe sodródhatnak, bekerülnek a hashártyai keringésbe, és annak meghatározott útvonalát követik. Majd valamelyik távoli hashártyafelszínhez kapcsolódva betörnek az alapszövetbe. Az itt jelenlévő kötőszöveti elemek és növekedési faktorok segítségével megkezdődik a sejtburjánzás. A folyamat legvégző eleme az érképződés. Ez nyilván nem különálló esemény, hanem általános, így az egész hasüregben lejátszódik, még akkor is, ha csak az egyes területeken van szemmel látható daganatos felrakódás (5). Ezek azok az események, amelyek magyarázzák a daganatos szórás helyi-környéki alakulását kezdeti stádiumban, valamint a hasüregi kemoterápia valódi jogsultságát.

■ A BETEG KIVÁLASZTÁSA, KÓRISMÉZÉS

Képalkotó módszerek. A hashártyaáttétek gyakorisága pontosan nem meghatározható, mert a képalkotó módszerek (MR, PET, CT, PET/CT) sokszor nem ismerik fel, és az egységes kórismézési ismérvek rendszere is hiányos (8). A legpontosabb műtét előtti állapotfelmérést a képalkotó módszerek közül a kontrasztanyag CT-vel lehet elérni; ezzel elméletileg a hashártyai áttétek, a szarkómásodás* (sarcomatosis), nyirokdaganatoság* (lymphomatosis) és a kocsánydaganatoság is elkülöníthetők (9). A főbb radiológiai jellemzők a hasvíz, a nagycsepleszt érintettsége, a bélfodor különféle elváltozásai, daganatos felrakódások a nyálkahártyákon (szervi, fali hashártyán), valamint a nagycsepleszt daganatos megvastagodása (omental cake, csepleszszüti*) (10).

Hastükrözés. A műthetőség eldöntéséhez és a hashártyai daganatos felrakódások kiterjedésének megítéléséhez jelenleg a legmegbízhatóbb módszer a hastükrözés. Ezzel a módszerrel egyértelműen tisztázni lehet a hashártya érintettségét és a vékonybelek beszűrttségének hosszát; ez a műthetőség eldöntésének legmeghatározóbb eleme (lásd 24. oldal). Széleskörű alkalmazása rendkívül fontos (1, 11).

A betegek kiválasztása. A műtét meglehetősen kiterjesztett, akár 8–10 óráig is tarthat, valamint az alkalmazott kemoterápiás szer hatásai miatt is rendkívül megterhelő, ezért szigorú kiválasztási feltételrendszert kell alkalmazni:

- A beteg szív és ér, légzési, keringési és anyagcsere-állapotának megfelelőnek kell lennie.
- Fontos szempont a 70 évnél fiatalabb életkor, és minden jelentősebb társbetegség hiánya.
- A kóros soványság, gyenge általános állapot, hasüregen kívüli áttét és a vékonybelek teljes beszűrttsége kizáró tényező.

■ A MŰTÉT MENETE

A műtétet a has teljes középső megnyitásból és a köldök kimetszésével kezdjük. Ha a beteg már átesett megelőző műtét-

ten/műtéteken, a hasfali heget is kivágjuk, eltávolítva a lehetséges hegáttéteket.

A hashártya lefejtése és a daganat eltávolítása. A hashártyát az elülső hasfalról mindkét oldalról egészen a húgyvezetékig lefejtjük. A húgyvezetékeket gumihurokra vesszük, majd megnyitjuk a hashártyát. A hólyagot 200 ml sóoldattal feltöltve a hólyag hashártyaborítékát is leválasztjuk. Mindkét oldalon teljes hosszában felszabadítjuk a húgyvezetékét, lekötjük a petefészekereket (arteria és vena ovarica), a méhereket (arteria és vena uterina) pedig vágó-vérzéscsillapító* eszközzel átvágjuk. Ezt követően a hólyagot letolva átvágjuk a hüvelyt is, és – a hashártya mögötti terület hashártyaborítását felemelve – kivesszük a méhet a függelékeivel együtt. A Douglas-üreg hashártyáját szintén eltávolítjuk.

Amennyiben a szigma és a végbél is daganatos (ez igen gyakran észlelhető) a készítményt a végbélen hagyva, a Douglas-áthajlás alatt elkeskenyítjük végbélfodrot, és varrógéppel átvágjuk a végbelet. Középen lekötjük az alsó bélfodri ereket (arteria és vena mesenterica inferior), csonkoljuk a szigma-végbél szakaszt, és eltávolítjuk egyben a méhvel, a függelékekkel és a hólyag hashártyaborítékával.

A nagycsepleszt a harántvastagbélről felszabadítjuk, és a gyomor nagygörbületi oldalán végighaladva leválasztjuk a gyomor–vastagbél szalaggal (ligamentum gastrocolicum) együtt. A lépét a hashártyai összenövéséből oldjuk, majd a lépereket (arteria és vena lienalis) a hasnyálmirigyfaronál átvágjuk, és a lépét a cseplesszel együtt eltávolítjuk. Tapasztalataink szerint a lép visszahagyása gyakori kiújuláshoz vezet. A bal és jobb hasféli hashártya teljes eltávolítása után a máj jobb lebenyét szabadítjuk fel, és leválasztjuk a rekeszi hashártyát az esetlegesen benne lévő apró áttétekkel együtt. A kerek májszalagot mélyen, a máj állományában vágjuk át, ami a daganatos érintettség miatt gyakran májszövetkivágást igényel. Eltávolítjuk a máj alatti hashártyát is. Szükség esetén kivesszük a főerek (aorta, vena cava), illetve a csípőerek körüli nyirokcsomókat mindkét oldalon.

Sigma-végbél csonkolás esetén a teljes bal oldali vastagbelet is felszabadítjuk, és a középső vastagbélerekre (arteria és vena colica media) nyakasítva átvágjuk a leszálló vastagbelet, majd a körvarrógép fejét rögzítjük benne.

Ha a vékonybélfordron maradtak apró daganatos felrakódások, azokat részben leégetjük, részben eltávolítjuk. A hasüregben szabad szemmel látható daganat nem maradhat.

Hasüregi kemoterápia. A daganateltávolítást követően kezdjük a magas hőmérsékletű kemoterápiát. Ennek a beavatkozásnak nyílt és zárt módja van, Nyíregyházán az utóbbit alkalmazzuk. Négy hasüregi cső (két befolyó, két kifolyó) és hasüregi hőmérők behelyezését követően átmenetileg zárjuk a has bőrét (1. ábra). A 42,5 °C-os állandó hőmérsékleten tartott kemoterápiás oldat – a kifejezetten erre a célra készült áramoltató rendszer (2. ábra) segítségével – 60–90 percig folyamatosan kering.



1. ábra A műtét alatti kemoterápiás kezelés kivitelezése

A magas hőmérséklet alkalmazása számos előnnyel jár (12):

- sejtpusztító hatása,
- fokozza a gyógyszer szövetekbe való áramlását,
- növeli a gyógyszer hatékonyságát,
- beindítja a sejtvégzetet* (apoptosis),
- gátolja a fehérjeképződést,
- megbontja a sejthártyát és a sejtvázát.

A helyileg, nagy töménységben alkalmazott kemoterápiás szer lehetővé teszi a gyógyszerérzékeny, mikroszkopikus méretű daganatok és a műtét alatt a hasüregbe sodort ráksejtek elpusztítását is (13).

A műtét befejezése. A kezelés végén eltávolítjuk a kemoterápiás oldatot. Kivesszük a feregnyúlványt, majd a végbélnyíláson át felvezetjük a varrógép szárát, és a varrógéppel egyesítjük a vég a véghez társítással a végbélet a leszálló vastagbéllel. A bal oldali vastagbelet az aorta előtti bonyéhoz rögzítjük. Szívócsövek visszahagyásával fejezzük be a műtétet.

■ AZ ELJÁRÁS EREDMÉNYEI

A HIPEC alkalmazásával lényegileg hosszabb a betegségmentes és az átlagos túlélés, összevetve a pusztán teljes daganattávolítással kezelt betegekkel. A szövődmények gyakorisága, súlyossága egyforma, a betegek életminősége viszont lényegesen jobb (14–16).

Egyes munkacsoportok azt is megállapították, hogy a HIPEC kezelésben is részesülő csoport eredményeiben nem volt meghatározó különbség a platinaérzékeny és platinaérzékeny esetek között, míg a szokásos kemoterápia lényegesen kevésbé hatásos a platinaérzékeny daganatú betegeknek (15).

Többször hangsúlyoztuk, hogy a megfelelő eredmények eléréséhez az emésztőszervi csonkolások elvégzése is szükséges. Különösen igaz ez a szigma-végbél szakaszra; ennek eltávolítására az irodalmi adatok szerint az esetek 65%-ában van szükség (17). A betegeket olyan, megfelelő felkészültségű közpon-



2. ábra Hasüregi kemoterápiás áramoltató rendszer

tokban kell műteni, ahol többek közt az emésztőszervi műtétek is biztonságosan elvégezhetőek. Erre a műtét tervezésénél is gondolni kell, mivel a bélelőkészítés ilyenkor elengedhetetlen.

■ ÖSSZEGRÉS

A fent ismertetett adatok alapján elmondható, hogy a petefészekrák megfelelő időben történő kezelése HIPEC-kel kiegészített daganattávolító műtéttel növeli az átlagos túlélést. A Magyarországon újnak számító módszer elfogadható halálozási és szövődményi arány mellett jobb életminőséget és hosszabb betegségmentes éveket kínál; de a végleges gyógyulás is elérhető. A betegeket megfelelő szakmai felkészültségű központokba kell irányítani, hogy megkapják a helyes kezelést, elkerülve a felesleges (kórismézési) hasi műtéteket.

Egyértelműen látni kell, hogy a megfelelő eredmények eléréséhez nélkülözhetetlen a teljes daganattávolítás az emésztőszervi csonkolásokkal és a felhasi beavatkozások elvégzésével. Ez Pfannenstiel-metszésből vagy alsó középső hasmegnyitásból kivitelezhető.

Tapasztalataink szerint az előrehaladott stádiumban lévő petefészekrákos betegek daganattömege a petefészek területén kevesebb mint 20%-a a hasüreg összes daganattömegének. Ebből is látható, hogy függelék- és részleges cseplestávolítá-

tással műtött betegeknél milyen hatalmas daganatszövet maradhat vissza.

Elengedhetetlen a szakterületek közti együttműködés a kór-megállapítás kérdéseiben és a hashártyaáttétek kezelési tervének felállításában is.

Ha gyanú van hashártyaáttétre, elsődleges cél a hatástalan kemoterápiák és sugárkezelések, a sejtszökkenő és a részleges hashártya-eltávolító műtétek mellőzése. Ezeknek már nincs létjogosultságuk, és a beteg túlélési esélyeit nagymértékben rontják (1). Fontos, hogy a teljes daganateltávolítás és a HIPEC kezelés nem a legvégsőbb megoldásként jön szóba, amikor már más módszerek hatástalanok. Alkalmazásával meg kell előzünk a nyirokátétek és a gyógyszerre érzéketlen daganatos sejtek kialakulását.

IRODALOM

1. Tóth LB, Adorján G, Bartók R. A cytoreductiv sebészet és hyperthermiás intraperitoneális kemoterápia szerepe az előrehaladott petefészekrák kezelésében. *Magy Nőorv L* 2017;80:6.
2. Sugarbaker PH. Management of peritoneal carcinomatosis. *Prog Reg Cancer Ther, Acta Medica Austr* 1989;4:57–60.
3. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000; 67:5–8.
4. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, et al. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1094–8.
5. Lemoine L, Sugarbaker P, Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2016;22:7692–707.
6. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;95:93–6.

7. Warn R, Harvey P, Warn A, et al. HGF/SF induces mesothelial cell migration and proliferation by autocrine and paracrine pathways. *Exp Cell Res* 2001;267:258–66.
8. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol* 2012;18:5489–94.
9. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008;98:224–7.
10. O'Neill AC, Shinagare AB, Rosenthal MH, et al. Differences in CT features of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis, and lymphomatosis: Retrospective analysis of 122 cases at a tertiary cancer institution. *Clin Radiol* 2014;69:1219–27.
11. Fagotta A, Fanfania F, Ludovisi M, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gyn Oncol* 2005;96:729–35.
12. Hegyi G. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy, Evidence-Based Complementary and Alternative Med 2013;1:1–12.
13. Katz MH, Barone RM. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:673–88.
14. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2018; 378:230–40.
15. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:1570–5.
16. Skaznik-Wikiel ME, Lesnock JL, McBee WC, et al. Intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer is feasible with high completion rates, low complications, and acceptable patient outcomes. *Int J Gyn Cancer* 2012;22:232–7.
17. Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:79–84.