

## Kivizsgálás / Diagnózis

A méhtestrák kivizsgálása és a diagnózis felállítása során panaszok esetén az ultrahangvizsgálat elengedhetetlen. Hüvelyi ultrahanggal a méhtest szerkezete kiválóan látható, felismerhető a méhnyálkahártya megvastagodása, egyenetlensége, fokozott vérellátása.

Az ultrahanggal látott elváltozások természetesen diagnózist nem adnak, további vizsgálatra van szükség a pontos szövettani tisztázáshoz.

Elsősorban a méhnyálkahártya megvastagodása esetén végezhetnek egy kevésbé invazív, úgynevezett pipelles mintavételt. Ez egy hosszú, vékony, műanyag csövecske, melyet fertőtlenítést követően a méhürbe vezetnek, és vákuumhatás segítségével mintát nyernek a nyálkahártyából. Végezhetnek egészségügyi küretet (kaparást) is, mely kórházban, narkózisban vagyis rövid altatásban/bódításban történik egynapos sebészeti ellátás keretei között. Mindkét beavatkozás könnyen elviselhető, az előbbi egy pillanatig tart, míg az utóbbi az altatás miatt fájdalomtalan, a beavatkozást követően jelentkező enyhe hasi fájdalom normális.

Méhnyálkahártyától független, szarkóma gyanúja esetén a küretnek nagy jelentősége nincs, itt a műtét jön szóba.

Szövettannal igazolt méhnyálkahártya-folyamat vagy szarkóma-gyanú esetén a következő lépés a képalkotó vizsgálat. A mellkas-has-kismedencei CT-vel megítélhető a folyamat kiterjedése, illetve távoli áttétek jelenléte, valamint a nyirokcsomó-státusz is. Kismedencei MR vizsgálat segít megítélni a nyálkahártyából kiinduló folyamat pontosabb mértékét, amennyiben a betegség a méhtesten kívülre még nem lépett (a méh izomzatát milyen mértékben érinti a folyamat).

A szövettani diagnózis és a képalkotók, valamint a fizikai vizsgálat alapján egy többtagú orvoscsoporthoz, az onkoteamhoz együtt felállítja a stádiumot, és dönt a legmegfelelőbb kezelés megválasztásáról, mely kevés kivételtől eltekintve műtéti beavatkozást jelent. Műtét során a méh és petefészkek, valamint nyirokcsomók

kerülnek eltávolításra. Ritkábban, előrehaladott esetekben egyéb hasi szervek részleges eltávolítása is történhet. Utókezelésként sugár- és kemoterápia jön szóba.

### **Méhtestetrák stádiumai:**

A stádium meghatározásában a folyamat lokális kiterjedése, távoli áttétei, illetve a nyirokcsomó státusz a meghatározó.

### **0. stádium: nem minősül invazív ráknak.**

**IA stádium:** a daganat a méhnyálkahártyában van, vagy a méh izomrétegének kevesebb, mint a felét szűri be.

**IB stádium:** A méh izomrétegének > 50%-át beszűri.

### **II. stádium: a daganat a méhnyak kötőszöveti szerkezetére terjed.**

**IIIA stádium:** a daganat a méh külső hashártya-borítékára vagy a méhfüggelékekre (kürt, petefészek) terjed.

**IIIB stádium:** a daganat a hüvelyre vagy a méh körüli szövetekbe (parametriumba) terjed.

**IIIC stádium:** a daganat kismedencei nyirokcsomóban ad áttétet.

**IIIC1:** kismedencei nyirokcsomóáttét, távoli áttét nélkül.

**IIIC2:** a hasi főverőér (aorta) melletti nyirokcsomókba áttét, távoli áttét nélkül.

**IVA stádium:** a daganat beszűri a húgyhólyag és /vagy a belek nyálkahártyáját.

**IVB stádium:** a daganat távoli áttétet ad.

### **Mi az a patológia? Ki az a patológus?**

A patológia a legszerteágazóbb és így a legizgalmasabb szakterülete az orvostudománynak.

A patológia 85%-ban az betegből eltávolított szövet- és sejt minták feldolgozását végzi diagnosztikus céllal. A hatályos Egészségügyi törvény (1997. évi CLIV. tv. 204§) szerint valamennyi szövet, szerv vagy szervrészlet esetén szövettani vizsgálatot



kell végezni. A vizsgálatot a patológiai laboratórium végzi, mely minden kórházban, egyetemen és országos intézetben működik. Vannak magánlaboratóriumok is.

A patológiai laboratóriumokban speciális személyzet dolgozik. Patológus szakorvosok, szakorvos jelöltek, rezidensek, biológusok mellett magasan képzett szövettani-, immunhisztokémiai szakasszisztensek, citológus előszűrő asszisztensek, okleveles boncmesterek, adminisztratív munkatársak, logisztikai segítők végzik napi rutin szerint feladataikat.

A patológus az orvosi egyetem elvégzését követően 5 év után szakvizsgát tesz szövettanból és kórbonctanból. Kiegészítő szakvizsga a citopatológia és a molekuláris genetikai diagnosztika. A patológus minden szakiránnyal foglalkozik, de hosszú évek alatt specializálódhat például többek között nőgyógyászati daganatok és betegségek diagnosztikájára is. A patológus az onkoteam meghatározó tagja.

A szövettani mintát a klinikus orvos veszi le, majd ezt a szövetdarabot előírás szerint a patológiai laboratóriumba küldi, ahol ezt feldolgozzák. A szövettani vizsgálat speciális tudást igényel, sokévi gyakorlás és tapasztalat szükséges hozzá. A szakmai előírásokat minden laboratórium egységesen alkalmazza. Például méhnyakrák-diagnosztikában meghatározott szövetblokkokat vizsgálnak, nyirokcsomókat elemeznek, és immunhisztokémiai vizsgálatokat végeznek.

A vizsgálatról meghatározott tartalmú részletes szövettani lelet készül, a szövettani diagnózis alapján tervezhető meg a beteg további kezelése. Amennyiben a kezelési tervhez szükséges, molekuláris genetikai diagnosztikus vizsgálatokat végeznek. Centrumlaborokban sokgénes vizsgálatokat, genomikai profilozást is végeznek közfinanszírozottan.

A konvencionális vagy liquid based méhnyak-kenetek, testüregi folyadékok, vékonytűvel vett aspirátumok vizsgálatát a citopatológus végzi. A vékonytű-aspirátumot klinikus orvos és a citológia szakrendelőben maga a citopatológus is leveheti.

A patológus sokat foglalkozik a betegekkel, gyakran hosszas nyomozómunkát folytat a beteg érdekében, hogy a legpontosabb diagnózis születhessen. A patológus részleteket, összefüggéseket vizsgál, leletével segíti a klinikus gondolkodását. A patológia a háttérben dolgozik, a betegek most már sokkal



többet tudnak a szövettani- vagy citológiai leletük jelentőségéről. Ezek a leletek az EESZT Lakossági Portálról letölthetők.

## **GÉNVIZSGÁLAT**

### **Molekuláris patológiai vizsgálat**

Ezek olyan vizsgálatok, amelyek előre jelezhetik, hogy az adott daganatra milyen gyógyszer lehet hatásos. Azt vizsgálják, hogy van-e mutáció a génekben, ha igen, akkor ezek meghatározásra kerülnek, majd az eredmények függvényében megállapítható, hogy van-e olyan kezelés, ami a betegnek segíthet a gyógyulásban, vagy az élet meghosszabbításában. Szekvenálásnak hívjuk a daganatsejtek felépítésének, mutációinak kimutatását, a daganatsejtek elemzését. Nagyon költséges eljárás. Fontos hangsúlyozni, hogy azokat a molekuláris génvizsgálatokat, melyek a kezelést befolyásolják, vagy amelyek jelenlétében van gyógyszeres kezelési lehetőség, specializált daganatközpontban államilag finanszírozva is el lehet érni.

### **Géntérkép**

Az emberi géntérkép elkészítése áttörést hozott az orvostudományban. Azon túl, hogy megismertük az emberi genomot, új utakat nyitott meg a betegségek genetikai eredetének feltérképezésére. Ma már nem csak ritka genetikai betegségeket lehet vizsgálni ezekkel a módszerekkel, géntérképünk többek között azt is megmutatja, hogy hordozunk-e olyan mutációkat, amelyek betegségeket okoznak, illetve, hogy van-e olyan eltérés, amely segít a betegség kezelésében. Sajnos kevesebb a terápia mint a kimutatott mutációk, de a teljes géntérkép megismerése segíti a tudomány fejlődését, új lehetőségek feltárását, rengeteg adatot szolgáltat.

A teljes géntérkép elkészítése nagyon költséges, és csak kivételes esetben támogatja a biztosító. A daganatos betegségek diagnosztikájában ugyanakkor egyre nagyobb szerepet kapnak a molekuláris genetikai vizsgálatok, amelyek a daganat jellemzőinek részletes feltérképezése révén hatékony, egyénre szabott kezelést tesznek lehetővé. Fontos hangsúlyozni, hogy azokat a molekuláris génvizsgálatokat, melyek a kezelést befolyásolják, vagy amelyek jelenlétében van gyógyszeres kezelési lehetőség, specializált daganatközpontban, államilag finanszírozva is el lehet érni.



## Lynch-szindróma

A Lynch-szindróma egy autoszomális, dominánsan öröklődő rákszindróma, amely a méhtestrák kialakulásában fontos rizikófaktorként szerepelhet. A Lynch-szindrómát kialakító mutációk hordozása nem kifejezetten ritka, előfordulását 1/500–1/1000-re becsülik a populációban.

Az autoszomális domináns öröklődés azt jelenti, hogy autoszomális vagyis testi kromoszómán öröklődik, így nem nemhez kötötten tovább öröklődik. Az pedig, hogy domináns, azt jelenti, hogy, ha van egy beteg kromoszóma, akkor is kialakul a betegség az utódban. A fenotípusban érintett lehet hetero- és homozigóta domináns is. Ezért ez a Lynch-szindróma, mint autoszomális domináns betegség férfiakban és nőkben egyformán öröklhető betegség. Minden generációban megjelenik, és bármilyen nemű szülő bármilyen nemű utódjára örökítheti, de egészséges szülőknek rendszerint nem születik beteg gyermeke.

A Lynch-szindrómának leginkább vastagbélrák kialakulásában van nagy szerepe, de emellett magas százalékban (60%) felelhet az endometrium daganatok kialakulásáért is. Az endometriumrák gyakori daganat, amelynek kivizsgálása során a korábban részletezett családi és daganatbiológiai jellegzetességek megléte esetén indokolt lehet a Lynch-szindróma molekuláris genetikai kizárása, mert az endometriumrák kialakulását 3-5%-ban okozhatja ez a szindróma.

A szakmai ajánlások a genetikai vizsgálatot javasolják minden olyan esetben, ahol egy családon belül három vagy több hozzátartozónál vastag- és végbélrák, vagy más, a Lynch-szindrómával összefüggésbe hozható rákos megbetegedés (méhnyálkahártya-, petefészek-, vékonybél-, húgyvezeték- vagy vesemedencérák) fordult elő. Szintén a genetikai vizsgálat indikációját jelenti rákos megbetegedés előfordulása legalább két egymást követő generációban, ha 50 évnél fiatalabb életkorban igazoltak rákos megbetegedést, valamint, ha a vastagbélrák hátterében a familiáris colon polyposist kizárták.

A Lynch-szindróma genetikai hátterét az egyik DNS hibajavító rendszer, a mismatch repair (MMR) rendszer fehérjéit kódoló gének mutációi jelentik. A gének által kódolt fehérjék a sejtosztódás folyamatán a DNS-ben keletkező hibákat javítják ki. Elvesztésük vagy sérülésük következtében kiesik a hibajavítás, és a

további sejtosztódások során új mutációk szaporodnak fel. Lynch-szindrómáért felelős gének a következők: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, és EPCAM.

Az örökletes rákszindrómák diagnosztizálása, kezelése összetett szakmai feladat, amelyben több orvosszakma együttműködésére van szükség. A pontos molekuláris genetikai diagnózis nemcsak a beteg, hanem a családtagjainak a klinikai nyomon követését, és szükség esetén kezelésüket is indokolja.

### **MSI-mutáció** - Mikroszatellita instabilitás

A mikroszatelliták nagy számban normálisan is előfordulnak az emberi genomban, és különböző hosszúságú ismétlődő szekvenciákat jelentenek. A mikroszatellita instabilitás jelensége azt jelenti, hogy speciális DNS hibajavító gének meghibásodása miatt a mikroszatelliták hossza megváltozik, például megrövidülhetnek vagy meghosszabbodhatnak. Ez a jelenség közvetve vastagbélrák, méhtrák kialakulásához vezethet.

A mikroszatellita instabilitásnak jellegzetes szövettani képe van, amely alapján gyanítható az elváltozás. Ilyenek a daganatsejtek között lévő limfociták, a kevert szövettani szerkezet, a sokszor éles tumor-ép szövet határ és a viszonylag kevés nyirokcsomó-áttét. Ezen szövettani jelek megléte esetén a mikroszatellita teszt elvégzése szintén indokolt lehet.

### **Cowden-szindróma** - PTEN-mutáció

A Cowden-szindróma a PTEN hamartóma tumor-szindróma része, olyan rendellenességek csoportja, amelyeket a PTEN gén változása (mutációja) okoz. A hamartómák hibás összetételű daganatos szövetképződést, növekedéseket jelentenek.

A Cowden-szindrómát az emlő, a pajzsmirigy, az endometrium (méh), a vastagbél, a vese és a bőr (melanoma) jóindulatú és rákos daganatainak magas kockázata jellemzi. Előfordulását tekintve ritka génmutáció, becslések szerint 200 000/1 fő érintett a populációban.

Ahogy a Lynch-szindróma, úgy a Cowden-szindróma is autoszomális domináns öröklődési mintát követ, amelyben a gén csak 1 példányában lévő mutációja okozhatja a Cowden-szindrómát. Ez azt jelenti, hogy egy szülő, akinek



génmutációja van, átmehet normális génjének vagy a gén egy példányának a mutációjával. A betegség kialakulásához csak egy mutációval rendelkező gén egy egyedére van szükség. Ezért a PTEN génben mutációt mutató szülőknek 50% esélye van arra, hogy minden terhesség során átadja a mutációt gyermekének. A mutációval rendelkező személy testvérének vagy nővérének vagy szülőjének szintén 50% az esélye arra, hogy ugyanazt a génmutációt örökölje. Ha azonban a szülők negatív eredményt mutatnak a mutációra, akkor a testvérek kockázata jelentősen csökken, de kockázatuk mégis magasabb lehet, mint egy átlagos kockázat.

Az endometriumrák kockázata a Cowden-szindrómában szenvedő nőknél 25-30% között mozog.

A PTEN gén részt vesz a sejtek osztódásának és növekedésének szabályozásában. Ha a PTEN gén nem működik megfelelően, a sejtek kontrollálatlan módon növekedhetnek és osztódhatnak. Ez magában foglalja a méh sejtjeit. A sejtek kontrollálatlan növekedése a méhben endometriumrák kialakulásához vezethet.

#### **FONTOS:**

**A nőgyógyászati daganatok kezelése onkológiai centrumban történjen, erre a területre specializálódott nőgyógyász onkológus, klinikai onkológus, daganatsebész által!**