

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A colorectalis daganatok ellátásáról

*Készítette: A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett Gasztroenterológiai, Nukleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti, Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb ténykedés összessége tekintetében.

1.1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team – ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az ösztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezatlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásterülyét korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrációját és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet

nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében – különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korábbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társzakták szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

1.2. Rövidítések, definíciók

1.2.1. Rövidítések

CRC	colorectalis carcinoma
CC	colon carcinoma
RC	rectum carcinoma
STC	subtotalis colectomia
APRE	abdomino-perinealis rectum exstirpatio
RA	elülső rectum resectio
TME	totalis mesorectalis excisio
TEM	transanalis endoscopos mikrosebészet
RLA	regionalis lymphadenectomia
LCRS	laparoscopic colorectal surgery
UC	ulcerativ colitis
IBD	"inflammatory bowel disease", azaz gyulladós bélbetegség
G	grade
T:	tumor, N: nodus, azaz regionális nyirokcsomó, M: távoli metasztázis
CT	computer tomographia
UH	ultrahang
CEA	carcinoembrionalis antigén – tumormarker
MR	mágneses rezonancia
RT	radio-therápia
ChT	chemotherápia
RFTA	radio frekvenciás tumor ablatio
TME	total mesorectal exstirpatio

1.2.2. Definíció

Daganat a vastag- és végbél bármely szakaszán kialakulhat, de előfordulási valószínűsége az egyes szakaszokon nem egyforma. A lokalizáció megoszlása:

Coecum	2,5-4,5 %
Colon ascendens	2,05-4,0%
Flexura hepatica	1,5-3,0 %
Colon transversum	3,0-4,5 %
Flexura lienalis	1,5-3,0 %
Colon descendens	6,0-8,0 %
Colon sigmoideum	18,0-25,0
Rectum	48,0-58,0
Anus	1,5-2,0

1.2.3. Epidemiológia

Az iparosodott, "fejlett" országokban évek óta a második-harmadik daganatos halálok. A civilizációs fejlettség és CRC incidencia párhuzamossága nem mindenütt érvényesül. Magyarországon jó néhány iparilag fejlettebb országénál magasabb az előfordulás.

Magyarországon a XXI. század elején kb 33 000 rákhalálozáson belül a vastag- és végbélrák a második leggyakoribb daganatos halálok, évi 4800-os esetszámmal. A nők körében az emlőrák mögött a második leggyakoribb daganatos halál oka tényező. A férfiak között második a gyakorisági sorrendben. Előfordulása emelkedő, 1975-ben 3025 beteg halt meg Magyarországon colorectalis rákban, 1990-ben már 4236. A megbetegedés gyakorisága 40. életév felett rohamosan növekszik, a 60. életévig 5 évenként kétszereződik. Sajnálatos módon, egyre gyakrabban találkozunk a 40 évnél fiatalabb korosztályokban is e daganattípussal. Amint az a daganatokat sok esetben megelőző rákelőző állapotokra, úgy a már manifeszt rosszindulatú formákra és azok áttéteire is, a lassú progresszió és a relatív hosszú ideig tartó tünetmentesség a jellemző. Éppen ezért, a betegség sikeres gyógyításának előfeltétele a korai felismerés, a rákmegelőző állapotok kezelése, a veszélyeztetett lakosság szűrése.

1.3. Betegség állapot leírása

1.3.1. Hajlamosító tényezők

Valamely ép vastagbél nyálkahártya sejt daganatos transzformációját egy specifikus génben környezeti carcinogének hatására kialakult, vagy örökletesen meglévő génmutáció, illetve epigenetikus elváltozások, vagyis egyes gének promoter régiójának hypermetilációja indítja meg.

Először szövettani megfigyelések bizonyították, hogy a vastagbél carcinomák fokozatosan súlyosbodó adenomatosus dysplasia stádiumán keresztül alakulnak ki (Muto et al, 1975; Stryker et al, 1987). Ebbe a csoportba tartozik a vastagbélrákok legalább 70%-a, beleértve a colitis ulcerosa talaján kialakuló és más „de novo” rákokat is (Mueller et al., 2002). Az adenoma stádiumot hyperproliferatív nyálkahártya elváltozás előzi meg, amelyet környezeti faktorok (gyulladás, a táplálékkal bejutó irritatív és rákkeltő anyagok), veleszületett génkárosodások vagy az életkorral összefüggő promoter metilációs folyamatok indítanak meg.

- adenoma,
- polyposis, („Familial adenomatous polyposis – FAP),
- gyulladásos bélbetegségek (UC), (diverticulosis nem bizonyított) , M Crohn
- emlőrák, méh- és petefészekrák után előfordulási esélye fokozott
- a családi halmozódás bizonyított („hereditary nonpolyposis colorectal cancer” – HNPCC)
- a vastagbélrák miatt műtéten átesett egyének esélye második daganat megjelenésére háromszoros

1.3.2. Kockázati tényezők

- rostszegény-,
- fehérjében dús-,
- finomított szénhidrátokat tartalmazó étrend,
- a táplálék magasabb zsírtartalma a fizikai aktivitás, sport hiánya megháromszorozza a vastagbélrák esélyét (a végbélrákra vonatkozóan ilyen összefüggést nem találtak),
- alkoholisták, dohányosok körében magasabb a gyakoriság .

1.3.3. Genetikai háttér

A bizonyítékok szintje: A

A vastagbélrákok genetikailag, továbbá a várható kórlefolyás és a terápiás vonatkozások szerint is két nagy csoportra oszthatók: (a) microsatellita stabil (MSS) rákok és (b) kifejezetten microsatellita instabil (MSI-H) rákok. Meg szoktak még különböztetni alacsonyfokú microsatellita instabil (MSI-L) vastagbélrákokat is, ezek kórlefolyása az MSS rákokéhoz nagyon hasonló, ezért ezt a csoportot külön nem említjük.

Általánosan elfogadott, hogy az *APC* gén mutációja colorectalis carcinogenesis kiváltó folyamatok egyik legkorábbi eseménye (Powell et al, 1992) és az összes „polyp – cancer” szekvencia talaján környezeti carcinogének hatására kialakult sporadikus vastagbélrák 75-80%-ában kimutatható. A *K-ras* oncogén mutációja 40-50%-os gyakorisággal fordul elő és rendszerint már az enyhe dysplasiás adenomában megjelenik (Breivik et al.,1994). A *TP53* gén mutációja a "polyp - cancer" szekvenciában kb. 70 %-os gyakorisággal következik be közvetlenül az invazív növekedési fázis kialakulása előtt. A colitis ulcerosa talaján kialakult rák abban különbözik egyéb MSS ráktól, hogy a *TP53* károsodás a fejlődés menetével sokkal korábbi stádiumában bekövetkezik.

A vastagbélrák sejtben többféle gén mutathat promoter metilációt, azonban ezek egy része nem vesz részt a daganatos folyamatban, hanem az életkorral függ össze, szemben a daganat kialakulással összefüggő ún. C-típusú (cancer related) metilációval. A promoter régió C-típusú metilációja miatt nem működő *MLH1* génnek alapvető szerepe van a sporadikus MSI-H vastagbélrák kialakulásában, amelyek az összes vastagbélrák kb 15%-át teszik ki (Kane et al., 1997).

Az örökletes rák szindrómákat az egyes elváltozásokra jellemző DNS-hibajavító (mismatch repair) gén vagy tumor szupresszor gén veleszületett mutációi okozzák (WHO Blue Book: Tumors of the digestive system, 2000; Tulassay, 2004). Ezek közül a Hereditár Nem-polyposis-eredetű Colorectalis Carcinoma

(HNPCC) valamelyik DNS hibajavító gén, döntően az MLH1 vagy MSH2 veleszületett mutációja következtében alakul ki. Gyakorlatilag az összes HNPCC-re jellemző a kifejezett microsatellita instabilitás.

1.4. Patológia

1.4.1. A makroszkópos kép

E tekintetben három fő csoportot különböztetnek meg:

- (1) ulceratív típus 61 %,
- (2) fungiform 25 %,
- (3) stenotizáló 7 % és
- (4) egyéb 7 %.

1.4.2. Rákelőző állapotok

Adenomák

Bár nem tartoznak a malignus tumorok közé, a carcinogenesisben játszott szerepük miatt szót kell ejteni az adenomákról (neoplasticus polypusokról) is. Jóindulatú epithelialis tumorok, amelyek szerkezetük alapján lehetnek tubularisak vagy villosusak, illetve tubulovillosusak. A hám enyhe, közepes és kifejezett dysplasiája (régébbi nomenklatúra szerint in situ carcinoma) alakulhat ki. Minál nagyobb egy adenoma (1 cm felett) és minél distalisabb colonszakaszon helyezkedik el, s szerkezetében minél több villosus komponenst is tartalmaz, malignizálódási készsége annál nagyobb. Amennyiben az adenomán belül egyértelmű malignus terület látható, a diagnózis adenoma adenocarcinomával. Az adenomák (polypusok) speciális formája az örökletes familiaris polyposis.

Familiáris polyposis szindrómák

Az ide sorolható betegségekre jellemző egy jól meghatározható kulcs-gén mutációja és az autosomalis domináns öröklődést mutató fejlődésment. Az egyes szindrómákhoz tartozó elváltozások nemcsak a vastagbélben, hanem típusos esetben az egész gyomor-bél traktusban sőt egyéb szervekben is megjelenhetnek, jellegzetes klinikai képpel járnak, amelyek alapján a helyes diagnózis felállítható. A betegséget kiváltó génben a mutáció helyétől, esetleg a további szerzett mutációk típusától függően az egyes kórképek kevésbé kifejezett formában is megjelenhetnek. Ilyenkor a biztos diagnózist a genetikai teszt biztosítja. Az ebbe a csoportba sorolható megbetegedések a következők:

- Familiáris adenomatosus polyposis (FAP). A betegséget az 5q21-22 kromoszóma régióra lokalizálódó Adenomatous Polyposis Coli (*APC*) gén veleszületett vagy frissen megszerzett mutációja váltja ki. Jellegzetessége a sokszor igen nagyszámú polyposus vagy intramucosalis adenoma megjelenése a colonban és rectumban. Ezek mellett vékonybél adenomatosus polipok, intra-abdominális desmoid tumorok, a retina pigment hámjának congenitális hyperplasiája, osteomák és csont cysták is kialakulhatnak. A Gardner és Turcot szindróma lényegében a FAP variánsának tekinthető. Az adenomák megjelenése 10-20 éves kor között várható, számuk az életkor előrehaladtával nő. Becslések szerint az összes vastagbélrák 1%-a FAP eredetű.

- Hamartomatosus polyposis szindrómák. A Peutz-Jeghers szindróma és a juvenilis polyposis szindróma között, amely utóbbiba beletartozik a Cowden betegség és a Bannayan-Ruvalcaba-Riley szindróma is, csak nagyon kis klinikai különbség tehető. A *Peutz-Jeghers szindrómára* a nyálkahártyák és a bőr melanin pigmentációja, valamint a hamartomatosus bél polypok jellemzőek, amelyek elsősorban a vékonybélre lokalizáltak, kisebb számban vannak jelen a vastagbélben és ritkán a nyelőcsőben, az orrgaratban a húgyutakban. Béltraktuson kívüli daganatok ritkák, de petefészek, méhnyak, emlő, hasnyálmirigy és here tumorok előfordulhatnak. Általánosan elfogadott, hogy az intra- és extraintestinalis rák-kockázat 10-18-szoros (Tulassay, 2004; WHO Blue Book: Tumors of the digestive system, 2000).

1.4.3. malignus colorectalis rákok

A bizonyítékok szintje: A

A szövettani leletben az alábbi paraméterekre kell kitérni (NCCN guideline, 2007)

a) Patológiai stádium

- A daganat súlyossági fokozata (grade)
- Az infiltráció mélysége (T)
- Az összes vizsgált nyirokcsomó és ezen belül a pozitív nyirokcsomók száma (N)
- A proximális, distalis és peritonealis sebési szél állapota

b) Nyirokcsomó státus

- Legalább 12 regionális nyirokcsomót kell megvizsgálni
- Az apicalis nyirokcsomó státusa (a sebésznek kell megjelölni). Ha az apicalis nyirokcsomóban metastasis van, a pN3 fokozat ajánlott.
- Amennyiben meghatározott, a sentinel nyirokcsomók részletes feldolgozása, szükség esetén micrometastasisok azonosítása immunhisztokémiai módszerekkel.

Adenocarcinomák WHO klasszifikációja

Az osztályozás a morfológiai jellegzetességekre alapozott, kevés prognosztikai információt hordoz és nem segíti az egyedi terápia meghatározását. Makroszkóposan a daganat lehet polypoid, exulcerált, körkörös, ritkán linitis plastica képében jelentkező. A daganatsejtek cytológiai atypiája alapján 3 csoport különíthető el.

Grade I: Jól differenciált.

Grade II: Közepesen differenciált.

Grade III: Rosszul differenciált.

Szöveti altípusok:

- a) Mucinosus adenocarcinoma
- b) Pecsétgyűrű-sejtes carcinoma
- c) Adenosquamosus carcinoma
- d) Medullaris carcinoma
- e) Differenciálatlan carcinoma

A vastagbélrákok genetikai osztályozásának patológiai vonatkozása

A bizonyítékok szintje: B

A microsatellita stabil (MSS) vastagbélrákok általában agresszív, kezelésre nehezebben reagáló daganatok Bizonyos génelváltozások kimutatása (pl. az EGFR fehérje fokozott expressioja) segíti a célzott kemoterápia kiválasztását.

A kifejezetten microsatellita instabil (MSI-H) vastagbélrákok általában jobb prognózisúak, a metastasisok nem gyakoriak még előrehaladottabb stádiumban sem, de kevésbé jól reagálnak 5-FU alapú adjuváns kemoterápiára (Ribic et al, 2003). A HNPCC kórlefolyása rendkívül kedvező, igen ritkán és későn ad regionális nyirokcsomó vagy távoli áttétet. Általában elegendő a sebészi eltávolítás (Lynch and de la Capelle, 2003).

1.4.3.1. Anus daganatai

Praecancerosisnak kell tekinteni a morbus Paget, morbus Bowen, papillo- I mavirus- fertőzések, morbus lichen perianalis kórképeket. Ezek lehető szanálása, perzisztálás esetén rendszeres kontrollja szükséges.

1.4.3.1.1. Laphámrák és variánsai

A etiológiában számos esetben szerepet játszhat megelőző krónikus irritáció, fistula, leukoplakia, condyloma vagy irradiációs heg. E laesiókban, hasonlóan más lokalizációhoz, dysplasiák alakulnak ki, amelyek egy része spontán regressiót mutat, de a súlyos dysplasiák mintegy 30%-ából invazív rák alakul ki. A felszíni fokozott elszarusodás miatt leukoplakia klinikai képében jelenhet meg. A basalmembran intact. A basalmembran áttörése után invazív carcinomáról van szó, ami makroszkóposan lehet nodularis és szemölcsös vagy sima és kifeléyesedett. Mikroszkóposan a más lokalizációban megfigyelhető laphámrákokkal egyező képet ad. A sejtek érettsége, az elszarusodás mértéke, az intercellularis hidak megléte, az osztódások száma és a pleiomorphia foka alapján három kategóriába sorolható, a daganatok többsége jól differenciált.

Grade I Jól differenciált.

Grade II Közepesen differenciált.

Grade III Rosszul differenciált.

1.4.3.1.2. Verrucosus carcinoma

Az anogenitalis régióban gyakori alacsony malignitású, exophyticus, karfiolszerű, típusosan a kötőszövetbe csak felszínesen penetráló daganat. Igen jól differenciált sejtekből álló papillaris szövetszaporulat, lokális szövetdestrukcióval. Távoli metastasisképzés igen ritka. Kialakulásában human papillomavirus- infectio játszhat szerepet. Differenciáldiagnózis: papilloma. Superficialis biopsia nem elég a diagnózishoz!

1.4.3.1.3. Cloacogen carcinoma

Igen változatos szöveti képet adó, viszonylag ritka tumor. A szöveti kép hasonlíthat az urothelium transitiocellularis rákjára, mucoepidermoid carcinomára, zabszemsejtes carcinomára vagy basalooid tumorokra. A diagnózis időpontjában általában az esetek harmadában áttét található, amelyek elsődleges helyei a perirectalis nyirokcsomók, majd az inguinalis nyirokcsomók. Gyakoriak a szervi áttétek, májban, tüdőben, csontokban.

1.4.3.1.4. Melanoma malignum

Az anorectalis melanoma malignum az összes melanoma kb. 2%-át teszi ki. Makroszkóposan többnyire polypoid, ritkábban exulcerált. Mikroszkóposan egyező képet ad a bőr malignus melanomájával. A prognózis igen rossz, a halálozás a cutan melanoma malignumét meghaladja.

1.4.3.1.5. Anális ductuscarcinoma (anális mirigycarcinoma, perianális mucinosus carcinoma)

A perianális nyáktermelő mirigyekből indul ki, az anus nyálkahártyájával nincs összefüggésben. Kurtás után recidívára hajlamos, de áttétképzés ritka. Szövetileg jól differenciált mucinosus adenocarcinomának megfelelő képet mutat.

1.4.3.1.6. Paget-kór

Az extramammaris Paget-kór ritka, általában apocrin mirigyeket bőséggel tartalmazó helyekről, így az anogenitalis régióból indul ki. Szövetileg jellemzi, hogy intraepidermalisan nyáktermelő sejtek láthatók, atypusos magokkal.

1.4.3.1.7. Adenocarcinoma

A canalis analisből kiinduló tumorok legnagyobb része adenocarcinoma, amely a rectumcarcinomákhoz hasonlóan viselkedik, ellátásában is az azokra vonatkozó szabályok szerint járunk el (1. Colorectalis daganatok).

1.4.4. Stádiumbeosztás:

Célja, hogy a daganat prognózisára támpontot adjon, és ehhez számos szempontot – méret, infiltratio mélysége, szervhatár túllépése, regionális nyirokcsomók érintettsége, távoli metasztázis – vesz figyelembe. Az elmúlt 60 évben számos ilyen beosztás született. Dukes 1932-ben alkotta meg klasszifikációját, amit ma is használunk :

Dukes A: a daganat a bélfalra lokalizált.

Dukes B: betör a környező zsírszövetbe, de a nyirokcsomók negatívak

Dukes C: a nyirokcsomókban áttét van

Astler és Coller (15) 1954-ben módosították Dukes klasszifikációját és a következő stádiumbeosztást javasolták:

Stage A csak a mucosa érintett

Stage B₁ muscularis propria érintett, N⁻

Stage B₂ muscularis réteg infiltrált, eléri serosát, N⁻

Stage C₁ a tumor a serosán nem tör át, N⁺ (T=Dukes B₁)

Stage C₂ a tumor áttöri a serosát és N⁺ (T=Dukes B₂)

Stage D távoli metasztázis

A jelenlegi klinikai gyakorlatban a stádiumfüggő („staging related”) több változatú kombinált therápia („combined multimodality treatment”) alapja a kezelt CRC TNM stádiumbesorolása.

A colorectális carcinoma TNM osztályozása

T	=	primer tumor
T ₀	=	nincs primer tumor
T _{is}	=	in situ carcinoma
T ₁	=	a tumor nem terjed túl a mucosa és submucosa rétegén
T ₂	=	a tumor a bélfalra lokalizált, nem terjed túl a serosán
T ₃	=	a tumor a bélfal összes rétegét involválja a szomszédos struktúrákra és szervekre való ráterjedéssel, vagy anélkül; fistula jelen lehet
T ₄	=	a tumor terjedése során a közvetlenül szomszédos szöveteken és szerveken túl is kiterjed
N	=	nyirokcsomó érintettség („nodal involvement”)
N ₀	=	nyirokcsomó nem érintett
N ₁	=	1-3 nyirokcsomó érintett a bélfal szomszédságában
N ₂	=	a resectio vagy az erek ligatúrája (apex) vonalán túli regionális nyirokcsomó involvált
N ₃	=	nyirokcsomók involváltak, de a lokalizáció nem meghatározott
M	=	távoli metasztázis
M ₀	=	nincs ismert távoli metasztázis
M ₁	=	távoli metasztázis jelen van

TNM szerinti stádiumbeosztás

0 stádium = T_{is}, N₀, M₀

IA stádium	=	T ₁ , N ₀ , M ₀
IB stádium	=	T ₂ , N ₀ , M ₀
II. stádium	=	T ₃ , N ₀ , M ₀
III. stádium	=	bármely T, N ₁₋₃ , M ₀ vagy T ₄ , N ₀ , M ₀
IV. stádium	=	bármely T, bármely N, M ₁

Metasztázisképzés

CC:

- (1.) Lymphogen: mesocolon, mesenterium, retroperitoneum
- (2.) Haematogen: elsősorban máj (a tumor észlelésekor 20%, később 50%), tüdő

RC:

- (1.) Lymphogen: felső harmad kraniál felé - a. mesent. sup. mentén, kp. harmad: kraniál és lateral felé - a. mesent. sup. és mesorectum, alsó harmad: kraniál, lateral és inguinal felé.
- (2.) Haematogen: vena portae – máj és tovább a tüdőbe, alsó harmad vena cava inf. – tüdő.

1.4.4.1. Az anus daganatai némileg eltérő biológiai viselkedésű daganatok

Az anUSDaganatok előfordulásának felmérésében pontos adatok nem állnak rendelkezésünkre. Előfordulását csak becsülhetjük: 0,4-0,8/100 000re. Az életkori csúcs a 65-70 év közötti korosztály. Előfordulási gyakorisága emelkedő tendenciát mutat. Az alacsonyabb szociális-higiénés körülmé- 'nyek között élők körében, valamint az anális szexualitást rendszeresen élvezők között gyakoribb az előfordulása. Az utóbbi években a férfiak között egy újabb rizikócsoport alakult ki: homo- vagy biszexuálisok, akiknek condylomájuk is volt.

A primer tumor terjedésének iránya

A canalis anális daganatai - nagyobb részük adenocarcinoma - az anus úrtére, a m. sphincter ani rostjai (incontinentia a következménye) irányába terjed, s gyakran az anusnyíláson át „kinő” a külvilágra. Az anusbemeneti tumorok nem növekednek exophyticusan, a bőr rétegei és a subcutis irányába terjednek, a záróizmot előrehaladott állapotban infiltrálják, incontinentiát okozva.

A metastatizálás természete

Az anUSDaganatok nyirok drainage-a 75%-ban a kétoldali inguinalis regio irányába tart, illetve ennek folytatásaként az a. ilica mentén, retroperitonealis irányba. A fennmaradó 25%-ban (főként a felső „canalis anális” daganatok) a kismedence, a rectalis nyirokcsomólánc irányában vezet. A haematogen drainage elsősorban a v. cava rendszeréhez tartozik, így ennek irányába várható a metastasisképződés.

Anus daganatok TNM besorolás

T-primer tumor

- T-is** Carcinoma in situ.
T1 2 cm-nél kisebb tumor.
T2 2-5 cm közötti tumor.
T3 5 cm-nél nagyobb tumor.
T4 Környező szerveket infiltrál (pl. hüvely, hólyag), (m. sphincter ani infil tráltsága még nem T4).

N-regionalis nyirokcsomók

- N0** Nincs nyirokcsomóáttét.
N1 Canalis análisban: perirectalis nyirokcsomóáttét. Apusbemenetben: regionalis (inguinalis) nyirokcsomóáttét.
N2 Unilateralis inguinalis nyirokcsomóáttét.
N3 Perirectalis + inguinalis nyirokcsomóáttét vagy bilateralis inguinalis nyirokcsomóáttét.

M-távoli áttét

Anus daganatok Stádiumbesorolás

Stádium	Canalis anális			Anusbemenet		
0 stádium	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I. stádium	T1	N0	M0	T1	N0	M0
II. stádium	T2	N0	M0	T2	N0	M0
	T3	N0	M0	T3	N0	M0
	T4	N0	M0	T4	N0	M0
IIIa. stádium	T1	N1	M0	bármelyT	N1	M0
	T2	N1	M0			
	T3	N1	M0			
III b. stádium	T4	N1	M0			

	bármely T	N2-3	M0			
IV stádium	bármely T	bármely N	M1	bármelyT	bármely N	M0

1.5. Tünettan

A tünetmentes stádiumban felismert CRC kezelési eredményei és az 5 éves túlélés kilátásai kedvezőek:

Dukes A: 90 %

Dukes B₁: 70 %

Dukes B₂: 50 % 5 éves túlélés

A tüneteket okozó tumor már általában előrehaladott stádiumban van és a kezelés eredményei rosszabbak:

Dukes C₁: 40 %

Dukes C₂: 25 %

Dukes D: 0 % 5 éves túlélés

A korai felismerést a szűrővizsgálatok bevezetésétől „haemokkult” test (Fecatwin) várhatjuk („**B**” típusú **evidencia**).

1.5.1. Colon Carcinoma

Kezdeti panaszok:

- a has fokozatos, néha alig észrevehető puffadása,
- a székelési habitus változása,
- a székrekedés és hasmenés váltakozó előfordulása olyan egyéneken, aki addig rendszeresen ürített székletet.
- bizonytalan hasi fájdalmak,
- rossz közérzet, émelygés,
- véres széklet.

Előrehaladott tumorok: szövődményt – vérzés, ileus, perforatio - okozhatnak. A jobb colonefél tömeges, gyakran jelentős méretű tumorai ritkán okoznak passage zavart, ugyanakkor ezek a karfiolszerűen burjánzó, törékeny szerkezetű tumorok gyakran véreznek. Nem ritka, hogy a beteg anaemia miatt kerül kivizsgálásra, és így észlelik jobb colonefél tumorát. A bal colonefelen – elsősorban a sigmán – gyakoriak a kisebb, zsugorító, sztenotizáló („gyűrű”) tumorok, melyek fokozódó passage zavart okoznak és a vastagbél ileus leggyakoribb okai.

1.5.2 Rectum Carcinoma

Korai tünet: véres széklet – haematochesia -. Aranyér jelenléte esetén is kötelező a rectális digitális vizsgálat és a rectoscopia! Nagyobb tumor: tenesmus, inkomplett székürítés érzete.

1.5.3. Anus carcinoma

Viszketés, váladékkozás, vérzés, fájdalom a végbélnyílásban

II. Diagnózis

2.1. Diagnosztika

2.1.1. Vizsgálatok

A kezdeti stádiumban levő CC felismerése csak a szűrés során elvégzett endoszkopiától várható.

- Fizikális vizsgálat: csak a már tapintható coecumtumort, vagy a bal colonefél tumora által okozott passage zavar, vagy ileus tüneteit észlelhetjük, a korai tumorok nem adnak tapintási leletet. Rectális digitális vizsgálat kötelező. A rectum tumorainak 35 %-a újjal elérhető.
- Laboratórium: specifikus értékű vizsgálat nincs. A vér mikro mennyiségének kimutatása a székletben alapvető és szűrésre is alkalmas eljárás, aminek több, korszerű módszere terjedt el. Humánspecifikus immunológia vizsgálat a legpontosabb. A *CEA* a diagnosztikában nem használható, viszont a tumor miatt műtött betegek követésében igen.
- Endoszkópia

Anoscopy, és rectoscopia: az anorectum megbízható vizsgálóeljárása.

Sigmoidoscopia: flexibilis eszköz, amivel az anustól 45-60 cm -ig vizsgálható a nyálkahártya.

Colonoscopia: flexibilis endoszkóppal a vastagbél teljes hosszában vizsgálható. Ez a vizsgálat ma a CRC privilegizált és sorrendben, jelentőségben egyaránt elsőrendű vizsgáló eljárása, ami sok esetben a röntgenológiai vizsgálatot (irrigoscopia) is feleslegessé teszi.

Szerepe:

- 1) vizualizálja a colorectum teljes nyálkahártya felszínét; diagnosztikus találati biztonsága 95 % feletti („**A**” szintű **evidencia**),

- 2) biopsziavétel révén hisztológiai eredményhez juttat,
- 3) terápiás lehetőséget nyújt, segítségével a vastagbél nyálkahártya számos elváltozása definitíve eltávolítható.

Bármelyiket alkalmazzuk, azt a rectális digitális vizsgálatnak kell megelőznie.

- Radiológiai vizsgálatok:

Akut tünetek esetén a natív hasi felvétel, álló helyzetben, értékes információkat szolgáltat. Ilyenek: a vastagbelek gázteltsége, a lumen dystensioja, a folyadéknyírok jelenléte, elhelyezkedése, lokalizációja, és végül a szabad hasúri levegő kimutatása.

Irrigoscopia ma is informatív, diagnosztikus értékű, magas találati biztonságú eljárás. Korszerű formája a Welin szerinti kettős kontraszt (bárium és levegő feltöltés) vizsgálat, ami a vastagbélről pontos morfológiai képet ad. Érzékenysége: az egy cm-nél nagyobb daganatok, adenomák felismerésére alkalmas.

- Képkeltő vizsgálatok:

Hasi sonográfia (UH): 1) „kokárda” jel a colonon, 2) metasztázisok (elsősorban máj, nyirokcsomó) kiszűrése, 3) szabad hasúri folyadék (ascites) kimutatása. 4) Ureter pyelon pangás detectálása.

CT: falmegvastagodás kimutatása, daganatos, (vagy gyulladós) conglomeratumok kiterjedésének, környezethez való viszonyának, a szomszédos szervek érintettségének a vizsgálata, a nyirokcsomó-, májmetasztázisok kimutatása. A „staging” nélkülözhetetlen módszere.

- RC diagnosztikai specifikumai:

Fizikális vizsgálat: rektális digitális vizsgálat, lágyéki régió tapintása.

Endoszkópia: anoscopia, rectoscopia, colonoscopia.

Intraluminális – intrarectalis - UH.

MR vagy CT a stádium felmérésben nem nélkülözhető.

Egyéb. Nőgyógyászati, urológiai vizsgálat ajánlott.

A konvencionális diagnosztikai módszerek: CT MRI (cross és helicalis) USG (externalinternal) markerek illetve radio-immunó-scintigraphia korai stádiumban biztos diagnózisra nem képes. PI CEA esetében a szenzitívitás 50-60%-os a specificitás 80% körüli, radiographia esetén a szenzitívitás 49% a specificitás 85%, CT esetén a szenzitívitás 25 % a specificitás 75% addig a PET-Ct esetén a szenzitívitás 95% a specificitás 97%. Colon és rectum tumor esetén is indokolt a preoperatív staging során a PET-CT igénybevétele.

2.1.2. Differenciáldiagnosztika

- IBD különböző formái,
- polipok,
- adenomák
- diverticulitis

Meg kell azonban állapítani, hogy a korszerű diagnosztikai módszerek alkalmazásával – és itt elsősorban a colonoscopiát kell kiemelniük – a CRC diagnosztikájában a tévedés, vagy kétség elenyészően ritka.

A CRC szövődményes eseteiben - ileus, vérzés, perforatio - az elkülönítő diagnosztika módszerei nem, vagy csak korlátozottan alkalmazhatóak. Ilyenkor az indikációt a szövődmény képezi és a differenciáldiagnosztika mérlegelése másodlagos.

2.1.3. Vizsgálati algoritmus

Cél: a daganat természetének megismerése, a tumorstádium, műtéti teherbíró-képesség felmérése.

Algoritmus:

- anamnézis,
- fizikális vizsgálat,
- laboratóriumi vizsgálatok a beteg műtéti teherbíró-képességének megítélésére, induló CEA meghatározás (staging),
- endoscopia
- irrigoscopia (amennyiben colonoscopia nem lehetséges)
- CT (vagy MR) a tumor mélységi terjedésének és környezeti infiltrációjának, szomszédos szervek érintettségének megítélésére.
- Metasztázis keresés: hasi UH, mellkas röntgen, CT, PET-CT
- Kiegészítő vizsgálatok: urológia (cystoscopia), nőgyógyászati konzílium

III. Kezelés általános elvei

3.1. Műtéti kezelés

3.1.1. Műtéti előkészítés

3.1.1.1. A bélcsatorna előkészítése

A colorectalis műtétek szövődményeinek forrása maga a béltartalom. A vastagbélben elektív műtétet csak az emésztőcsatorna előkészítése után végzünk. Ennek célja a béltartalom kiürítése, és a baktériumflóra gyógyszeres csökkentése.

Módszerek:

- 1.) a bélcsatorna mechanikus kitisztítása,
- 2.) sebészi antibiotikum-prophylaxis

(„A” szintű evidencia)

Ad 1.) a gyárilag forgalmazott polyethylenglycol (PEG) tartalmú bélátmosó oldatok (Golytely, Coilolyt, stb.), alkalmazása 12 óra alatt kielégítő béltisztítást biztosít. Használatuk passage-zavar esetén óvatosságot igényel.

Ad 2.): a korszerű „single shot” típusú antibiotikum prophylaxis során a beteg – a műtét előtt 30-60 perccel – intravénásan, vagy infúzióban egyszeri adagban kapja meg a prophylacticus antibiotikumot. Gyakorlatunkban igen jól beváltak a II. vagy III. gen. Cefalosporin + metronidazol kombinációk (aerob + anaerob flora). Az antibiotikum profilaxis elhagyása a vastagbélsebészetben hiba. **(„A” szintű evidencia.)**

3.1.1.2. Trombózis profilaxis:

Indikáció: Minden CRC miatt operált beteg, függetlenül a korától, nemétől, habitusától, a tervezett műtéti típustól és az alapbetegség súlyosságától.

Javasolt: alacsony molekulásúlyú heparin készítmény alkalmazása.

Elmulasztása vastagbélműtétek perioperatív kezelésében hiba. **(„A” szintű evidencia)**

3.1.1.3. Stressz ulcus profilaxis

Ajánlott H₂ receptor blokkolók vagy protonpumpa gátlók alkalmazása.

3.1.2. Érzéstelenítés

A CRC műtéteit csaknem mindig általános anesztéziában - relaxációs, intratracheális narkózis – végezzük (továbbiakban anaesthesiológiai kompetenciakör).

3.1.3. Műtéti eljárások*

A kezelés általános elvei

3.1.3.1. Appendixdaganatok

- Carcinoid tumor esetén elegendő az appendectomia.
- Appendix-adenocarcinoma esetén hemicolectomiát kell végezni.

3.1.3.2. Adenoma (polypus)

* Részletesen ld. Sebész Szakmai Kollégium protokolljában.

3.1.3.2.1. Endoszkópos in toto polypectomia esetén

Nem szükséges sebészi resectio:

- hyperplasticus polyp
- adenoma,
- adenoma dysplasiával,
- adenoma súlyos dysplasiával (in situ carcinoma),
- a nyelet nem infiltráló malignitás; (carcinoma in polypo) esetén.

Sebészi resectio szükséges:

- a nyelet infiltráló malignitás,
- polypoid adenocarcinoma esetén.

3.1.3.2.2. Endoszkóposan nem eltávolítható polypus

A szövettani lelettől függetlenül 1 cm-nél nagyobb polypus esetén - sebészi megoldás- (polypectomia, vagy resectio) szükséges, ha annak ellenjavallata nincs. Rectumban elhelyezkedő nagy kiterjedésű úgynevezett szőnyegpolypusok esetén áthúzási műtéti megoldás is szóba jön. Kisebb rectumpolypusok (villosus adenoma) cryodestructióval is kezelhetők.

3.1.3.2.3. Familiáris polyposis

Abszolút műtéti javallatot képez. Gyermek esetében a műtét időpontja a 14-16. életévben van. Felnőtt esetén a műtét a diagnózist követően azonnal indokolt.

Műtéti típusok:

- Subtotalis colectomia ileo-rectostomával, abban az esetben, ha az alsó rectumcsomókban nincs, vagy csak kis számú polypus van és közöttük malignus nincsen.
- Totális colectomia + proctomucosectomia ileoanalís reservoirral, akkor, ha a rectumban is nagyszámú polypus van, de közöttük malignitás nincsen.
- Totális proctocolectomia Kock-reservoirral, ha a rectumban malignizálódott polypus (carcinoma) van. Reservoir nélkül sem ileostomia, sem ileorectostomia nem javasolható.

A várakozási observációs időben előnyös gyógyszer-profilaxist alkalmazni. (COX-2 gátlók (NOSAIID), Acidum acetylsalicyicum, Sulindac, Celebrex)

3.1.3.3. Gyulladásos bélbetegségek

Ha az alapbetegség szövődményei (nem onkológiai) nem kényszerítenek ki sebészi beavatkozást:

- **Colitis ulcerosa esetén** hosszabb colonszakaszra és rectumra is kiterjedő konzervatív kezeléssel tartósan tünetmentes állapotban nem tartható ulceratív colitis esetén 15-20%-ban kell malignitásra számítani. Ha a folyamat relapsusokkal 10 éven át fennáll, a profilaktikus colectomia (ileoanalís reservoirral) vagy részresectio mérlegelendő. Ha az ellenőrzések és rutin biopsziák során malignitás, dysplasia igazolódik, a műtét előbb is szükségessé válhat. Törekedni kell a restoratív procto-colectomiára.
- **Morbus Crohn** 4-20%-ra emeli a carcinoma kockázatát. 20 évig tartó folyamat során már valószínű a malignus transzformáció. Ahol sipoly alakul ki vagy amely szakaszt bypasszal kirekesztették, ott carcinoma kialakulása nagyobb százalékos valószínűséggel várható. Csakúgy, mint colitis ulcerosában, morbus Crohn esetén is malignus transzformáció multifocalis lehet. Crohn-colitis esetén profilaktikus időpontot megjelölni nem lehet. Rendszeres ellenőrzés (biopsziák), malignitási gyanú esetén műtét (resectio).

3.1.3.4. Colontumor

A colontumorer abszolút műtéti javallatot képeznek. Az egyes lokalizációk esetén végzendő típusműtétek.

3.1.3.4.1. Jobb oldali hemicolectomia

- coecum,
- colon ascendens,
- flexura hepatica,
- colon transversum oralis 1/3-a.

3.1.3.4.2. Segmentalis resectio

- colon transversum közép és aboralis 1/3-a, flexura lienalis,
 - colon descendens
 Ebben a localizációban az ún. kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia (subtotalis colon resectio) is elfogadott eljárás
- colon sigmoideum.

(A bal colonefél tumorai esetén ajánlható a kiterjesztett resectio, azaz a bal oldali hemicolectomia, de annak késői eredményei nem lényegesen jobbak, illetve csaknem azonosak, mint a segmentresectió).

3.1.3.4.3. Operabilitás-resecabilitás

- Amennyiben a primer tumor lokálisan radikálisan eltávolítható, azt minden esetben el kell végezni, még akkor is, ha esetleg távoli áttét igazolódott (palliatív resectio).
- Ha a primer tumor környezetére terjed - egyéni mérlegelés alapján - kiterjesztett műtétet (+ gyomorresectio,+ hasfalresectio + nephrectomia + adnexum-uterus kiirtás stb.) is vállalni kell, amely döntésünkben az élettartamot és a posztoperatív életminőséget - a szükségszerűen magasabb műtéti kockázattal szemben - figyelembe kell venni. (A kiterjesztett műtétek 70%-a sigma-rectum rákok esetén válik szükségessé).
- Dukes D stádiumban (juxtaregionális nyirokcsomóáttét vagy távoli szervmetastasis - máj vagy tüdő - estén) , ha a primer tumor eltávolítható, a palliatív resectiót elvégezzük, ha ez lokális okból nem lehetséges (irresecabilis tumor) az explorációval egy időben palliatív megoldás, a bypass vagy tehermentesítés javasolt.
- Ha a primer tumor resecabilis és izolált távoli - operálható - metastásisról van szó, a primer tumor eltávolítandó, az áttét egy időben való megoldása nem javasolt. (Ez alól csak a kisszámú, májszéli áttét a kivétel). 3-5 hónap elteltével (lassú kettőződési idő) újabb gondos átvizsgálás után (közben kemoterápia) lehet dönteni a metastasis esetleges sebészi megoldásáról, amely csak tüdő- és májáttét előfordulása esetén merül fel.
- Egyéb áttét esetén, így hasi disseminatio, juxtaregionális nyirokcsomóáttét (retroperitoneum), csontáttét esetén reinterventio nem jön szóba.
- Inoperabilis irresecabilis esetben kemoterápia javíthat az élettartamon.

3.1.3.5. Rectumtumороk

(Rectum felső harmad: 12-16 cm között, rectum középső harmad: 8-12 cm, rectum alsó harmad: 2-8 cm-ig). A rectum rosszindulatú daganatai abszolút műtéti javallatot képeznek. (2 cm alatt + a végbélnyílásban már anus carcinomáról beszélünk.)

3.1.3.5.1. Lokális tumorellátás, illetve eltávolítás

Ha a daganat 2 cm-nél kisebb, nem infiltrál mélyen (Dukes A, illetve T1-T2), G1 vagy G2 típusba tartozik: lokális kimetszés (per anum vagy proctotomia posterior útján vagy TEM-tehcnikával) kielégítő radikalitású. (Posztoperatív irradációval kell kiegészíteni, I.). A tumor hasonló paraméterei mellett lokális kezelés cryo-electrocoagulatio, laseres-evaporisatio is végezhető. A lokális kezeléssel meg nem oldható rectumdaganatokat rezekálni vagy kiirtani szükséges.

3.1.3.5.2. Resectio

Akkor indokolt és végezhető, ha:

- A tumor G1 vagy G2 malignitású (differentiált).
- A tumor alatt (distalisan) a belet legkevesebb 2 cm-rel tudjuk rezekálni.
- A meso-, illetve perirectum kielégítő radikalitással eltávolítható (TME). **(A evidencia)**
- Kielégítő sensomotoros sphincterműködés tartható meg.
- Minderre az anatómiai adottságok (alkat, medencetágasság, stb.) lehetőséget nyújtanak.

A záróizom megtartásával végzett műtétek kivitelezését - amelyek közül standart műtétnek a Dixon szerint végzett resectio tekinthető - jelentősen megkönnyíti a modern varrógépek (EEA, CEEA, ILP stb.) használata, így kívánatos, hogy a végbéldaganatokat olyan helyen operálják, ahol ezek használatának tárgyi és személyi feltételei adottak. Ritkábban kerülnek alkalmazásra az úgynevezett áthúzásos vagy invaginációs technikával végzett resectiók eljárások.

Napjaink új technikai megoldása, az abdomino-perinealis (transsphinctericus) resectiók eljárás, további technikai lehetőséget biztosít a záróizom megőrzésében.

3.1.3.5.3. Exstirpatio

Akkor szükséges, ha

- a resectio feltételei nincsenek meg, akár onkológiai, akár technikai okokból, vagy
- a daganat alacsony differentiáltságú (G3).

3.1.3.5.4. Operabilitás-irresecabilitás

Lokálisan az a rectumtumor irresecabilis, amely infiltrálja a medencefalat (fascia Denonville vagy fascia Waldeyerit), a húgyhólyagot a trigonum területén, vagy az iliacalis nagyvegeket. A gynecológiai szervek együttes resectiója (adnexumok, uterus, hüvely hátsó fala), ureterinfiltráltság esetén annak transposisatója még nem gátja a radikális kiterjesztett műtétnek.

Kismedencei exenteratiót rectumcarcinoma miatt csak kivételes esetben ajánlatos végezni (élettartam, életminőség).

Az elmondottak a rectum középső és alsó harmadi daganataira vonatkozóan maradéktalanul igazak. A felső harmadi proximalis területében lévő tumorok ellátását inkább a sigma tumorokhoz sorolhatjuk.

3.1.3.6. Sürgősségi beavatkozások a vastagbéldaganatok szövődményei során

3.1.3.6.1. Ileus

Bélezáródás esetén a tumor resectiója (Hartmann szerint) mindenképpen elvégzendő - amennyiben technikailag és onkológiailag lehetséges, - s törekedni kell az egy lépésben való rekonstrukcióra (primer anastomosis vagy subtotalis colectomia). Ha ennek a feltételei nincsenek meg, akkor a rekonstrukciót második ülésben kell elvégezni. **(B szintű evidencia)**

- Irresecabilis esetben vagy bypass, vagy minél distalisabb colostomia (két nyílású anus praeternaturalis) készítenő. (Endoscopos stent behelyezésére is van lehetőség)
- Resecabilis tumor resectióját második lépésben végezni nem helyes, mert az ileus és az azt tehermentesítő műtét olyan immunológiai megterhelést jelent a betegnek, amely a daganatos disseminációnak kedvez.
- Ileus állapotában – ahol erre lehetőség van – endoscopos stent behelyezése segíthet a választott időben való műtét végzésében.

3.1.3.6.2. Vérzés

A daganatból származó, konzervatív kezeléssel nem uralható vérzés ritka sürgősségi indikáció, ilyen esetben primer resectiót (azonnali rekonstrukció) kell végezni. Endoscopos vérzéscsillapítás is megkísérelhető.

3.1.3.6.3. Perforatio

Amennyiben maga a tumor fűródött át, s lokálisan eltávolítható, a resectio elvégezhető (Hartmann vagy Mikulicz szerint), ilyen esetben peritonitises környezetben a primer rekonstrukcióra nem tanácsos törekedni (nagy a varratelégtelenség kockázata). Ha a primer tumor nem távolítható el, proximalis tehermentesítés és a perforatio területének drainage-a jelenti a megoldást. Ha perforatiót egy distalis colonszakaszon elhelyezkedő sztenotizáló tumortól proximalisan elhelyezkedő bélszakasz feszüléséből eredő necrosis okozza, akkor subtotalis

colectomiára (a sztenotizáló tumorról együtt) vagy a necrobroticus bélszakasz izolált resectiójára kényszerülhetünk.

3.1.3.6.4. Laparoscopos - minimálisan invazív - colorectalis sebészet (LCRS)

Általános megjegyzések

Az LCRS az elmúlt 10 évben helyet követelt magának a CRC sebészetében is. Ma a technikai lehetőségek adták ahhoz, hogy laparoscopos technikával sikeresen elvégezhessük a tumoros vastagbélszakaszok resectióját. Az anasztomózis készítése ilyenkor történhet mini-laparotomián keresztül a hasfal elé emelt bélszakaszon, vagy történhet laparoscopos technikával is, linearis, circularis staplerek, vágó-varrógépek, vagy fragmentálódó kompressziós gyűrűk (Bar-Valtrac) alkalmazásával. A módszert válogatott beteganyagban, a szükséges technikai feltételekkel rendelkező centrumban, gyakorlott operátor végezheti. Újabban „B” szintű evidenciaként fogadjhatjuk el az LCRS onkológiai egyenértékűségét a nyitott műtétekével. Mindezek ellenére – szemben a laparoscopos cholecystectomy diadalútjával – az LCRS igen lassan terjed el. Hazánkban – pénzügyi, infrastrukturális, műtői- és anaesthesiologiai-kapacitás-, eszköz-, fogyóanyag-utánpótlási-hiány, a személyi ambíciók kihalása, a haladás iránti motiválatlanság, közöny miatt – kevés az olyan sebészeti centrum, ahol az LCRS gyakorlata biztonságos rutinnal történne. Jelenleg a hazai viszonyok közt a betegek érdekét és az egészségügyi finanszírozás feltételeit figyelembe véve a hagyományos dagantasebészeti gyakorlat az ajánlható alternatíva.

Az LCRS lassú térhódításának általános okai:

- a CRC eltávolításakor gyakran kell intraoperatív helyzetet és taktikát váltani
- az erek adequat ellátása nagy biztonságot igényel
- a tumor eltávolítása csak méretarányos laparotomián keresztül történhet
- az anasztomózis készítése ma csaknem mindig, – a laparotomián keresztül a hasfal elé kiemelt bélvégek közt – extracorporálisan, gépi- vagy manuális varrattal történik
- a malignus betegség mellett a minimal invazivitás szempontjai erősen relativizálódnak

Előnyei:

- a tanulási szak után, specializált centrumokban a „port site” metasztázisok aránya 20 %-ról 1-2 %-ra csökkent
- az onkológiai radikalitás a nyitott műtétekével azonosra vált
- a lymphadenectomia azonos értékű
- kevesebb a fájdalom
- kevesebb a késői összenövés
- rövidebb a gyógyulási idő
- jobb a kozmetikai eredmények

Helyzetkép:

- az LCRS rutin módszerei – a jelenlegi gyakorlatban – nem hitelesen minimal invazívak (kézzel asszisztált technika, extracorporális anasztomózisképzés, laparotomián > 6 cm keresztüli tumor eltávolítás, változatlan perinealis sebzés az APRE esetében)
- igen hosszú tanulási fázis (sok buktatóval)
- teljesíthetetlen nemzetközi feltételrendszer – USA: 50 laparoskopos colorectalis resectió benignus indikációval, mielőtt onkológiai beavatkozást végzünk – ami a jelenlegi körülmények közt már nem ignorálható
- hiányoznak a hiteles prospektív randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatok
- az irodalomban közölt összehasonlító vizsgálati tanulmányok hitelessége kérdőjeles, mert mindegyik elismeri, hogy a beválogatásnak a kritériumai alapján az esetek 40 %-ában a CRC eltávolítása a laparoskopos technikával nem lehetséges,
- az eljárás költségeinek fedezésére a hazai egészségügy nem képes
- hiányzik az indikációs és módszertani szabályrend, ami a betegek védelme és a szakma medikolegalis fedettsége érdekében egyaránt elengedhetetlen

3.1.3.7. Anus tumork sebészeti ellátása

A kezelés általános elvei

Az elsődleges a primer tumor lehető legradikálisabb helyi eltávolítása:

- Felső, canalis analis tumorok esetén a regionalis nyirokcsomólánc „en bloc” kiirtásával egybekötve,
- Anusbemeneti tumoroknál, mivel a metasztatizáló inguinalis iránya nem határozható meg egyértelműen, blockot csak érintettség esetén javasolunk, elektív block-dissectiót nem végzünk. Újabban az érintettség eldöntésére őrszem nyirokcsomó-biopsia végezhető.

3.1.3.7.1. A sebészi beavatkozások ajánlott típusai

A primer tumor műtétei

Lokális excisio 1 cm-es biztonsági zónával, 20 mm nagyságig, főként laphámcarcinoma és melanoma esetén. Laphámrák és melanoma esetén Tc-al és kék festékkel végzett sentinel (őrszem) nyirokcsomó-excisio a regionalis tumor kontroll céljából.

Abdominoperinealis rectum exstirpatio adenocarcinoma, illetve T3-T4 egyéb tumor esetén.

3.1.3.7.2. Nyirokregio-műtétek

Inguinalis nyirokcsomó-block-dissectio citológiaiilag igazolt áttét esetén, uni- vagy bilaterálisan.

Sentinel pozitivitás esetén (mikrometastasis) ugyancsak block-dissectio.

3.1.3.8. A CRC relapsusainak és metasztáziasainak sebészete

3.1.3.8.1. Colontumorok recidíváinak és áttéteinek kezelése

- Ha a recidíva intraluminalisan helyezkedik el, az anastomosis közelében, resectióra kell törekednünk, ha ez nem lehetséges, bypass vagy tehermentesítés végezhető.
- Ha a recidíva intraluminalis, de az anastomosistól távoli, azt metachron tumornak tekintjük, és a primer tumor műtéti feltételeinek megfelelően járunk el.
- Ha recidíva, illetve metastasis a hasi mesenterialis, retroperitonealis nyirokcsomóban van, sebészi megoldás nem lehetséges. Ha előzetesen kemoterápia történt, annak ismétlése nem jön szóba. Ha megelőző gyógyszeres adjuváns kezelés nem volt, a leírt protokollok szerint megkísérrelhető. Újabban izolált hasi chemoperfusio végezhető.

Ha az áttét távoli szervben van, sebészi megoldás ideálisan csak monolokalizált áttét esetén jön szóba (pl. vagy csak máj, vagy csak tüdő). Monolokalizált áttét sebészi megoldásának feltételei:

- * Primer tumor lokálisan kontrollált legyen, recidíva ne mutakozzék.
- * Áttét csak operálandó szervben forduljon elő.
- * A beteg műtetre alkalmas állapotban legyen.

Az ilyen indikációval végzett műtétek utáni túlélés annál jobb, minél hosszabb idő (szabad intervallum) telt el a primer tumor műtéte és a metastasis megjelenése között. Az áttétek száma sem a tüdőben (akár bilaterálisan), sem a májban (egy lebenyben belül) a túlélést lényegesen - metastasectomiát követően - nem befolyásolja.

Napjainkban már többszervi áttétek műtéti megoldására is vállalkozunk – kényszerűen – ha az első lépésben végzett metastasectomia kellően radikálisnak látszik.

Májáttét

Resectio korábban csak egy lebenyben elhelyezkedő áttét vagy áttétek esetén jött szóba. Ma már kiterjedtebb áttétek is rezekálhatók, illetve a metastasectomia két lépcsőben is elvégezhető. Fontos a hepaticus rezerv gondos megítélése. Palliatív sebészi kezelési lehetőségek:

- Port-A-Cath-on át adott célzott intraarterialis kemoterápia.
- Port-A-Cathon át végzett kemoperfúzió.
- Seldinger módszerrel végzett kemoembolizáció, kemoterápia.
- RFTA kezelés. Percután, vagy nyitott technikával vagy, 3 db max 5 cm átmérőjű, vagy 5 db max 3 cm átmérőjű kiterjedtségben, vagy több lépésben. Elsőként resectiora kell törekedni, ha ennek feltételei nem adottak akkor RFTA-t válasszuk.

Tüdőáttét

Ha a metastasectomia általános feltételei adottak tüdőáttét esetén is szükséges annak eltávolítása. Még kétoldali kisszámú áttét esetén is szóbajön a műtét. A metastasectomiát median sternotomiából legcélszerűbb végezni, mindkét tüdőfél egyidejű explorációjával, mert az esetek 25-30%-ában az egyoldalinak vélt áttét dacára (CT, MRI-lelet) a folyamat bilaterális. A resectio enucleatio, atípusos resectio vagy maximum lobectomy legyen. A csak pneumonectomiával eltávolítható metastasis inoperábilis. Igen ritkán recidív tüdőmetastasis műtéte is indokolt lehet, ha gondos átvizsgálással egyéb szervben nem alakult ki áttét. Inoperábilis tüdőáttétek kemoterápiája a túlélést alig befolyásolja, kivéve ha a kemoterápiával (FOLFOX, FOLFIRI ± Avastin) az áttét/ek/ műthetővé tehető/k/. Újabban izolált mellkasi chemoperfusio végezhető, az eredményesség a metastasectomia kellő radicalitásától függ elsősorban.

3.1.3.8.2. Rectumtumorok recidíváinak és áttéteinek kezelése

3.1.3.8.2.1. Perinealis, kismencedei recidíva a leggyakoribb rectumdaganat műtéte után.

Ha az első műtét resectio volt.

- Ha a recidíva valóban a bélben, intraluminalisan van, a radikalitás reményében abdominoperinealis exstirpatio megkísérrelhető (reresectióra csak igen ritkán adódik lehetőség).
- Amennyiben recidív daganatot operálunk, a beteg az első beavatkozás során irradiációban nem részesült, az a második műtét előtt feltétlenül indikált.
- Ha a recidíva a perirectumban van, és innen terjed a bélbe („jéghegy" tumor), az abdominoperinealis kiirtás megkísérrelhető, de csak kivételesen végezhető kellő radikalitással.

- Ha a recidíva nem távolítható el, a passage helyi kezelésekkkel (cryo, laser, elektrokoaguláció) fenntartható. Ha nem tartható fenn, tehermentesítés (anus prae) válhat szükségessé.

Ha az első műtét kiirtás volt: végbélkiirtást követő recidíva eltávolítása perinealis vagy újabb abdominoperinealis feltárásból megkísérélhető, de kellő radikalítással ritkán oldható meg.

- Ha perinealis recidíva irradiatiót követően jött létre, annak ismétlése nem vezet kellő eredményre. Ha az első műtét idején nem történt sugárkezelés az a recidíva műtete előtt indikált.
- Napjainkban a perinealis, nem resecalható kismencedei recidívák RFTA kezelése megkísérélhető.

3.1.3.8.2.2. Máj-, tüdő-, csont-, egyéb áttétek rectumtumor esetén

Ezek kezelése, megítélése mindenben megegyezik a colontumorum recidíváinak és áttéteinek kezelésével (l. 5.1.1. - 5.1.4.).

3.1.3.8.3. Inoperabilis recidív vagy áttéti colorectalis daganatos betegek kezelése

Sajnálatos módon e csoportba fog tartoznia colorectalis daganat miatt komplex kezelésen átesett betegek csaknem 50%-a. Funkcionális panaszaiak belgyógyászati tüneti kezelése mellett igen fontos a betegek fájdalommentességének biztosítása, amelyet egyre több helyen működő „painclinic” igénybevételével (MST, epidural canal, sacralis phenol, tr. coeliacus-blokád stb.) végzünk. Az alakulóban lévő hospice szolgálat a betegek hátralévő idejének méltósággal, emberséggel való eltöltésében segíthet.

Az utóbbi években a csak máj (vagy tüdő) irresecabilis áttéteivel rendelkező betegek egy része korszerű gyógyszeres kezeléssel (FOLFOX vagy FOLFIRI ± bevacizumab) műhetővé tehető, és a sikeres R0 metastasectomiát követően hosszútávú túlélővé válhat.

3.1.3.8.4. Az anus daganatok relapsus kezelése

3.1.3.8.4.1. Primer tumor

- Ha a primer tumor lokális kimetszés és adjuváns kezelés után recidivál, s a recidíva mérete és helyzete, illetve kiterjedése engedi, megkísérélhető az újabb lokális eltávolítás. Ha kimerítettük az adjuváns kezelési lehetőségeket (radioterápia + kemoterápia) annak újabb ismétlése kevés eredménnyel kecsegtet, nem javasolt.
- Ha a recidíva nem alkalmas újabb lokális eltávolításra, abdominoperinealis kiirtást kell végezni.
- Ha a primer tumor abdominoperinealis kiirtás után mutatkozik, annak eltávolítását vagy perinealis, vagy újabb abdominoperinealis feltárásból meg lehet kísérelni.

3.1.3.8.4.2. Metasztasisok

A közvetlen nyirokcsomó-régiókban kialakult metastasisok

- Inguinoiliacalis lokalizációban inguinoiliacalis block Rob-feltárásból.
- Retroperitonealis manifestatio esetén sebészi intervencióra lehetőség nincs.

Távoli szervmetasztasis

- Ha a primer tumor nem recidivált, s monolokalizált áttétről van szó (vagy csak máj, vagy csak tüdő), valamint a beteg teherbíró képessége megengedi, az áttét eltávolítása javasolt.
- Bármely más lokalizációjú metastasis vagy többszörös távoli áttét esetén annak sebészi megoldása nem jön szóba.
- Melanoma esetén távoli metastasis miatt sebészi beavatkozást nem végzünk.
- Metastasis esetén, ha az a kemo-radioterápiát követően jött létre, annak ismétlése értelmetlen, mert érdemleges eredménnyel nem jár.

3.2. Neoadjuváns és adjuváns kezelések:

3.2.1. Sugárkezelés

Colontumorum ellátásában a radioterápia rutin eljárásként jelenleg nem javasolt.

3.2.1.1. Rectumtumorum sugárkezelése

Rectumtumorum ellátásában a radioterápia igen nagy jelentőséggel bír. A rectum tumorok ellátásában a sugárkezelés indikációja preoperatív, posztoperatív és palliatív lehet. A legrégebben elfogadott NIH konszenzus alapján a rectum tumorok műtétet kiegészítő sugárterápiás kezelése posztoperatív. A konszenzus óta a preoperatív sugárkezeléssel végzett randomizált vizsgálatok alapján a neoadjuváns sugárkezelés tudományos bizonyítékokkal alátámasztott egyenértékű alternatíva. Eddig két randomizált vizsgálat hasonlította össze a preoperatív kemoradiációt a posztoperatív kemoradiációval. A vizsgálatok túlélésben nem találtak különbséget, de a mellékhatások aránya a preoperatív kemoradiáció esetén szignifikánsan kedvezőbb volt.

3.2.1.1.1. Preoperatív irradiatio

Célja: korai stadiumban a localis recidíva arány csökkentése + a tumor „devitalizálása”. Előrehaladott stadiumban: az előbbieket mellett a stadium redukció

A preoperatív irradiatio a randomizált vizsgálatok alapján különböző technikával végezhető. Az indikáció felállításához teljes körű staging vizsgálatok szükségesek, különös tekintettel a lokális és regionális terjedésre.

Preoperatív irradiatio jelenlegi ismereteink szerint kizárólag külső sugárkezeléssel végezhető, brachyterápia csak klinikai vizsgálat keretében alkalmazható.

3.2.1.1.2. Rövid preoperatív irradiatio

Olyan rectum tumorok esetében alkalmazható, melyeknél nincs szükség a daganat megkisebbitésére (downstaging). Ennek megfelelően alkalmazása T1-2 N0, valamint kismértékű perirectális terjedést mutató T3 daganatoknál javasolható. A sugárkezelés dózisa 5x5 Gy, kizárólag lineáris gyorsítóval, nagyenergiájú fotonnal, három-dimenziós besugárzástervezés alapján, három, vagy többmezős technikával. A mező felső határa nem haladhatja meg az LV. csigolya tetejét. A nem megfelelő technika a betegek sugárkezeléshez kapcsolódó mortalitását jelentősen növeli. A műtétet a sugárkezelést követően 3 napon belül javasolt elvégezni. Evidencia színje erős:

3.2.1.1.3. Hosszú preoperatív irradiatio

T3-4 N0, és nyirokcsomó pozitív esetekben javasolt. A sugárkezelés minimálisan effektív dózisa a metaanalízisek adatai alapján 30 Gy, bár tekintettel arra, hogy a pre- és postoperatív (sandwich, split) sugárkezelés végzése nem javasolt, érdemes magasabb dózist választani. A műtét a sugárkezelés befejezése után 4-8 hét között javasolt.

3.2.1.1.4. Neoadjuváns kemoradiáció

Az Egyesült Államokban T3-4 N0 és nyirokcsomó pozitív esetekben a neoadjuváns kemo-radiáció a standard kezelés része. Európában a gyakorlat változatos, nincs egységes ajánlás. Kemoradiáció a választandó kezelési forma abban az esetben, ha jelentős downstaging szükséges (kiterjedt T3, semifixált tumor, kiterjedt nyirokcsomó metastasisok), illetve ha a daganat primeren irresecabilis. A dózisi 45-54 Gy, napi 1,8 Gy frakciókkal, nagyenergiájú fotonnal, három-dimenziós besugárzástervezés alapján. A beteg párhuzamosan 5FU kemoterápiás kezelést kap. Az 5FU-t (folinsavval vagy anélkül) célszerű tartós infúzióban adni. A műtét végzése 4-8 héttel a sugárkezelés után javasolt. Primeren irresecabilis esetben a rezekabilitást a sugárkezelés után 6-8 héttel érdemes legkorábban újra értékelni. Radio- illetve chemo-radioterápia esetén igen jelentős stadium-reductio alakulhat ki. Ennek mértékét RCRG (rectal-cancer-regression-grade) szerint sorolhatjuk be.

- RCRG I = teljes regressio ill. tu residum csak nyomokban
- RCRG II = Kp. Fokú regressio
- RCRG III = nem jelentős regressio

Mivel ezek a besorolások csak a műtéti resectum szövettani vizsgálata alapján állíthatók fel, még klinikailag I-es RCRG esetben sem tanácsos a műtéttől eltekinteni.

3.2.1.1.5. Postoperatív irradiatio

A műtét típusától függetlenül T3 N0, vagy bármely T, nyirokcsomó pozitív esetben postoperatív sugárkezelés szükséges. Tekintettel arra, hogy a fenti stádiumokban kemoterápiás kezelés is javasolt, a gyakorlatban postoperatív kezelésként csak kemoradiáció végzendő, ha a kemoterápiás kezelésnek nincs ellenjavallata. Jelenleg a sugárkezelés az adjuváns kemoterápiás kezelés közepén javasolt (pl. 3-4 ciklus folyamatos 5FU kezeléssel, vagy a 4-8. DeGramont kezeléssel párhuzamosan). A sugárkezelés dózisa 50,4 Gy napi 1,8 Gy frakciókkal, nagyenergiájú fotonnal, három-dimenziós besugárzástervezés alapján. Abdominoperineális exstirpatio után a perineális heg a céltér fogat része.

Lokális kimetszést követően T1 nagyságrendű daganatnál lokális irradiatio végezhető, HDR AL technikával, 5x5 Gy dózissal az applikátor felszínétől számított 5 mm-re. T2 daganat esetén a lokális kezelést percutan kismencedei sugárkezeléssel is ki kell egészíteni, 40-45 Gy dózissal.

3.2.1.1.6. Definitív / palliatív irradiatio

Amennyiben a beteg állapota lehetővé teszi és a várható élettartam megfelelően hosszú, palliatív kemoradiáció javasolt. A sugárkezelés dózisa 50,4 Gy, nagyenergiájú fotonnal, három dimenziós besugárzástervezés alapján, párhuzamos 5FU kemoterápiás kezelés mellett. Ezt követően boost kezelés adása javasolt. Alsó-középső harmadi tumorok esetén intrarectális boost HDR AL kezelés formájában, AL kezelés számára nem elérhető daganatok, vagy nagyméretű residuum esetében konformális külső besugárzással. Az AL kezelés javasolt dózisa 3x5Gy / 5mm. A percutan boost dózisa a besugarazandó térfogattól függ, 60 Gy-nél magasabb összdózis leadása az ép szövetek védelme miatt általában nem lehetséges. Amennyiben a beteg kemoterápiás kezelésre nem alkalmas, a sugárkezelés önállóan is végezhető.

Amennyiben a beteg általános állapota az intenzív kezelést nem teszi lehetővé palliatív hypofrakcionált sugárkezelés javasolt megavoltos sugárforrással, 10-12x3, vagy 5x4 Gy dózissal.

3.2.1.1.7. Evidenciák

Adjuváns sugárkezelés: evidencia szintje I.: erős evidencia:

Rövid preoperatív irradiatio. Evidencia színje I.: erős evidencia:

Hosszú preoperatív irradiatio: Evidencia színje I.: erős evidencia

Posztoperatív kemoradiáció: Evidencia színje I.: erős evidencia

Preoperatív kemoradiáció: Evidencia színje I.: erős evidencia:

(31,32,33,34,35,36,37,38,39,40)

3.2.1.2. Sugárkezelés anus daganatok esetén

Tekintettel arra, hogy az anusdaganatok elsődleges kezelése a kemo-radiáció a sugárkezelés indikációja gyakorlatilag csak definitív és palliatív. Ritkán, lokális kimetszés után postoperatív helyi sugárkezelés adható.

3.2.1.2.1. Definitív kemo-radiáció

A legáltalánosabban elterjedt protokoll az EORTC által kidolgozott kezelési forma, mely sugárkezeléssel párhuzamosan alkalmazott 5FU-MMC kezelést tartalmaz. Amennyiben MMC nem adható, 5FU- Platina kombináció alkalmazható. A sugárkezelés dózisa T1 N0 daganatok esetén 45-59 Gy között van, napi 1,8 Gy frakciókkal. Amennyiben a daganat 45 Gy-nél nem regrediál megfelelően a dózist 55-59 Gy-ig szükséges emelni. T1 N0 daganatoknál az inguinalis régiót nem szükséges besugarazni.

T2-4 és nyirokcsomó pozitív daganatok esetében a sugárkezelés összdózisa 55-59 Gy. A céltér fogat 45-50,4 Gy dózissal magában foglalja mindkét oldali inguinat és az alsó kismedencei nyirokrégiókat. Ezt követően a további kezelés szűkített mezőkből folyik tovább, inguinalis nyirokcsomó érintettség esetén a primer tumorra és a nyirokrégióra, negatív nyirokcsomók esetén a primer tumorra. A kiegészítő kezelés a primer tumorra daganat kiterjedésétől függően percutan illetve HDR AL boost kezelés formájában végezhető 5Gy/5mm dózissal. A frakciók száma a percutan dózistól függően 2-4. Evidencia szintje I., erős evidencia

3.2.1.2.2. Postoperatív irradiatio

Lokális kimetszés követően postoperatív HDR AL kezelés alkalmazható 5x5Gy/5mm dózissal.

Tekintettel arra, hogy az anustumorok primer kezelése a kemo-radiáció, abdomino-perineális exstirpatio (APR) utáni postoperatív sugárkezelésre nincs ajánlás. Amennyiben mégis primeren APR történik az adjuváns kezelést egyénileg kell mérlegelni, alkalmazása T3-4 és nyirokcsomó pozitív esetekben javasolt. Evidencia szintje: érdemi evidencia nincs.

3.2.1.2.3. Palliatív irradiatio

Rossz általános állapotú betegeknél, előrehaladott betegségben rövid hypofrakcionált palliatív külső sugárkezelés, illetve lokális HDR AL kezelés végezhető. Evidencia szintje: érdemi evidencia nincs.

3.2.2. Kemoterápia

Alkalmazható neoadjuváns (rectum daganatok) vagy adjuváns formában. Ma már nem az a kérdés, hogy érdemes-e, kell-e colorectalis daganatos beteget kemoterápiával kezelni, hanem az, hogy mikor és milyen kezelést adjunk.

3.2.2.1. Colontumorok

Amennyiben a korrekt stadiumbesoroláshoz nincs kellő számú nyirokcsomóról (12 db) információ, - csak 3-4 nyirokcsomó vizsgálat – akkor helyesebb a beteget 1 stadiummal feljebb sorolni, és annak megfelelően kezelni.

I. Stadiumban (Dukes A B₁, T_{1s}, T₁ – T₂ – N₀ M₀) kezelést nem igényel.

II. Stadium (Dukes B₂, T₃ N₀ M₀)

Stadium kötelező kezelést nem igényel ilyen esetekben az adjuváns kemoterápia egyéni mérlegelés kérdése.

Magas kockázatú esetekben azonban az utókezelés ajánlott.

Magas kockázatúnak számít, ha a tumor elzáródást, perforációt, környezeti terjedést mutat, szövettanilag differenciálatlan, aneuploid, magasabb S-fázisú, nyirokér inváziót mutat, magasabb markar értékekkel bír, vagy a beteg fiatal életkorú. Gunderson-Sasin T₄ M₀ = Dukes B₃. (I. Chau, D. Cunningham, 2006, Gray RG, Barnwell J, Hills R et al. QUASAR, 2004, B evidencia)

Adjuváns lehetőségek:

- Tartós infúziós 5-FU ± Folinsav. Az adjuváns FOLFOX kezelés csak III. stadiumu colon carcinomában van törzskönyvezve. (lásd. III. stadiumnál)

III. Stadium (Dukes C, T₁₋₃, N₁₋₂ M₀)

Ebben a stadiumban adjuváns kezelés feltétlenül szükséges.

Ajánlható standardkezelés.

- 1./ Oxaliplatin tartós infúziós 5-FU és folin savval (FOLFOX protokoll) (de Gramont, et al MOSAIC, N. Wolmark et al. NSABP C-07, A evidencia)
- 2./ tartós infúziós 5-FU ± folinsav (Andre T et al. 2003, Köhne C-H et al. 2003, Poplin EA et al. 2005)
- 3./ Xeloda monoterápia (Twelves C et al. 2005), X-ACT Study A evidencia

Adagolási technikák:

deGramont protokoll vagy annak egyszerűsített változata, vagy AIO protokoll, vagy 5-FU hosszú infúziós formában.

A korábban standardként használt Mayo és Roswell-Park bolus FUFA kezelés ma már korszerűtlen, és nem ajánlott.

Az adjuváns kezelés időtartama 6 hónap, melyet az operációt

követő 8 héten belül kell elkezdni.

4./ E. Van Cutsem et al. PETACC 3: Irinotecan hatékonysága III. stadiumban nem igazolt.

A vastag és végbél rák áttéteinek és recidíváinak gyógyszeres kezelése.

IV. Stadium (Dukes D, T₁₋₄ N₁₋₃ M₁)

Máj áttétek esetén

Syncron előforduláskor, ha a tumor és az áttét(ek) radikálisan eltávolíthatók:

- tartós infúzióban: - fluorouracil ± folin sav (de Gramont A et al. 1997)
fluorouracil + folin sav + oxaliplatin
(de Gramont A et al. 2000, Rothenberg ML et al. 2003)
fluorouracil + folin sav + irinotekán
(Douillard JY et al 2000)
- Kardialisan érintett betegeknek bolusban Raltitrexid adható.
- Loco-regionalisan :5- fluorouracil – 2 – deoxi uridin (elsősorban nem resealható esetben)
- Per os: fluoropyrimidin (capecitabine vagy UFT + orális folin sav)
(Twelves C. 2002)

Tüdőáttétek esetén:

Sincron esetben műtét, majd kezelés a májmetasztáziséhoz hasonlóan.

Egyéb localizációban ugyancsak a fentiekhez hasonló kezelés.

Irreseccabilis áttétek esetén akár sincron akár metakron:

- 5- FU + folin sav + irinotecan
- 5- FU + folin sav + oxaliplatin

Recidíváló colorectalis daganatok gyógyszeres kezelése.

Operábilis esetben mind a recidívát, mind a metastásist el kell távolítani

Ha az első műtét után nem volt kemoterápia:

5 FU + folin sav (tartós infúzióban vagy bolusban)

5 FU + folin sav + irinotecan

Inoperábilis esetben:

Ha előtte nem volt kemoterápia, vagy fél évnél régebben volt

5 FU +/- folin sav tartós infúzióban irinotecannal vagy oxaliplatinnal kombinálva, vagy FOLFIRI + bevacizumab (Avastin), Hurwitz H et al. 2004. jun., 2005. May A. evidencia.

másod választás esetén a kezelés tartalmazzon irinotecant vagy oxaliplatin, az első választású kezeléstől függően. Az első választású irinotecannal szemben kialakult rezisztencia EGFR pozitív tumor esetén cetuximab irinotecanhoz adásával áttörhető. (Chong G. 2005., Cunningham 2004 A.evidencia)

3.2.2.2. Rectum daganatok

Kezelése a colon tumorokéval lényegében megegyező.

Főként rectum daganatok esetén alkalmazott neoadjuváns radio-kemoterápia esetén, a kemoterápia az alábbiak szerint javasolt.

A sugárkezelés kezdetén 375 mg/m² 5-FU tartós infúzióban

A sugárkezelés végén 375 mg/m² 5-FU tartós infúzióban

(a kemo-radioterápiás előkészítés a műtéti szövődmények előfordulását néhány %-kal fokozza).

3.2.2.3. Kemoterápia anus daganatok esetén

3.2.2.3.1. Gyógyszer kombinációk

Laphámcarcinoma esetén

Mitomycin-C (MMC)	10 mg/m ²	1. nap iv.
5-FU	1000 mg/m ²	1-4 nap iv.

A ciklust 3x ismétljük havonta.

Melanoma esetén

DTIC 4-6 széria 200 mg/nap 1-5 napig

A ciklust 6x ismétljük havonta.

Recidívák esetén felmerülő kombinációk: BOM (Bleo-, VCR), CDDP SFU.

3.2.2.3.2. Primer kezelés

Primer tumor

Tis Elégséges a lokális excízió és adjuváns kezelés.

T1, T2 Az anusdaganatok ellátására posztoperatív céllal lokális besugárzás (1921r HDR-AL készülékkel 2-4 frakcióban) + pertutan telekobalt besugárzás (tangentialis mezőből, javasolt. A pertutan besugárzás

dózisa a választott technikától, illetve az előzetes intracavitális sugaras kezeléstől függően 30-40 Gy dózisu.

T3-T4 Abdominoperinealis kiirtást kell végezni (laphámcarcinoma, adenocarcinoma, differenciálatlan carcinoma esetén), majd radioterápia (pertutan irradiatio), illetve kemoterápia.

Regionális áttétek

NO A felső canalis analisban levő daganatok esetén, minthogy ezek nagy többsége adenocarcinoma, s a kismedence irányába nyirokdrenált, inkább törekszünk az en block dissectióra mint radikális megoldásra.

N1-N3 Bármely T mellett kiterjesztett műtétet vagy abdominoperinealis kiirtást, vagy excisiót (ha a T stádium engedi) és inguinalis blockdissectiót kell végezni + adjuváns kezelést a szövettani típustól függően.

Inguinalis érintettség esetén a lágyékok 30-40 Gy összdózisú palliatív telekobalt besugárzása javasolható. Prophylacticus inguinalis irradiatiót nem végzünk. Melanoma malignum esetén sugaras kezelés egyéni mérlegelés alapján indikálható.

Távoli metastasis

M0 I Obszerváció

M1 (unilokalizált) Távoli áttét esetén a tumor radikális lokális megoldása, majd adjuváns kezelés. 2-3 hónap elteltével, ha egyéb áttét nem alakult ki és a lokálisan recidíva nem mutatkozik, a metastasis egyedi mérlegelés alapján eltávolítható, ha az alapszövettani típus **nem** melanoma. Ha lehetőségünk van rá, megkísérélhető adjuváns kezelés (akár kombináltan)-alkalmazása fakultatív.

3.2.3. Immunterápia

Első választásként az anti-VEGF bevacizumab (Avastin) irinotecan + 5-FU-FA-val (FOLFIRI) kombinálva, vagy 5-FU ± FA-val kombinálva. Irinotecan után, rezisztencia kialakulása esetén irinotecan + cetuximab (Erbix) alkalmazásával az irinotecan elleni rezisztencia leküzdhető. A cetuximab monoklonális anti-EGFR antitest.

3.2.4. DCPO terápia

A dendriticus sejtek (DC) elsőrendű antigénbemutató sejtkeként az elsődleges immunválasz leghatékonyabb elindítói. A betegből vett DC sejtek saját keringő vérből felveszik és feldolgozzák a betegből vett tumort s az immunsejteknek bemutatják az így kapott antigéneket. A DC-k aktivációja képessé teszi őket a sejtek immunitás beindítása. A DC sejtek in vitro stimulálhatók, a tumor-onkolizatummal összehozva a DC-sejtes processzálják a tumorszövetet. Ezeket vénásan visszaadva jelentős tumor ellenes immunválasz várható. 4-6 x havonta, ismételve kapják a betegek. Egyelőre nem tekinthető rutin kezelésnek.

IV. Rehabilitáció

A colorectalis daganatos betegek daganatellenes gyógykezelése során megkezdendő és azt követően végzendő rehabilitációs teendőket külön irányelvek foglalják össze.

V. Gondozás

Posztoperatív gondozás, utánkövetés

Cél:

- a recidívák és metasztázisok korai felfedezése,
- a második tumor felismerése (colon, mamma, uterus),
- a beteg lelki és medicinális gondozása,
- a terápia irányítása,
- sztóma terápia,
- dokumentáció, kórlefolyás, túlélés statisztikai értékelése,
- a kontroll legfontosabb eszköze a CEA vizsgálat,
- emelkedett CEA érték progressziót jelez („**B**” szintű evidencia)
- további vizsgálatok: colonoscopia, UH, CT és mellkas rgt.
- a CRC esetében a follow up során felfedezett és időben eltávolított technikailag operálható stádiumban észlelt lokális recidívák és/vagy távoli metasztázisok eredményes kezelése jó túlélési kilátásokkal járhat
- a betegek ellenőrzése rendszeres időközönként – posztop. első két évben 3-6 havonta – végzett laboratóriumi, hasi UH és mellkas rgt. vizsgálatokkal történik, amit táblázatban foglaltunk össze .
- emelkedett marker érték és negatív hagyományos képalkotó leletek esetén PET-CT indokolt
- kismedencei gáti recidív / hegesedés célzott aspirációval sem eldönthető esetében is indokolt a PET-CT vizsgálat

Colontumor műtete utáni kontrollvizsgálatok

Vizsgálat	Hónapok											
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48
Anamnézis (étvágy testtömeg, fájdalom, passage)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fizikális vizsgálat (has, hegek, tüdő)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Laborvizsgálat (CEA, CA-50, CA19-9y. GT, széklet, vér)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mellkas-röntgenvizsgálat		+		+		+		+		+		+
UH / CT / MR		+		+		+		+		+		+
Irrigoszkópia/endoszkópja				+				+		+		+

Rectumtumor műtete utáni kontrollvizsgálatok

Vizsgálat	Hónapok											
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48
Anamnézis (étvágy testtömeg, fájdalom, passage)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fizikális vizsgálat (has, hegek, tüdő)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Laborvizsgálat (CEA, CA-50, CA19-9y. GT, széklet, vér)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mellkas-röntgenvizsgálat		+		+		+		+		+		+
UH		+		+		+		+		+		+
Irrigoszkópia/endoszkópja				+				+		+		+
Kolonoszkópia (resectió)		+		+		+		+		+		+
Kismedencei CT/MR		+		+				+		+		+

5 év után évente egy alkalommal végezzük az ellenőrzéseket, ideális körülmények között tartósan.

Polypectomia után

Ha a beavatkozást nem követi resectio, polypektomia után 3 évvel, minden újabb polipektomia után újra 3 évvel endoscopos kontrollt kell végezni. Adenoma mentes vizsgálatok után 5 évvel elégséges az ellenőrzés. 2 db-nál több polypus fennállása illetve eltávolítása után, valamint 60 életév felett a metachron polyp képződés valószínűsége nagyobb. Kemo prevencio is igénybe vehető: acidum acetylsalicylium, sulindac, COX-2 gátlók (NOSAID), de az átlag populációnak ne adjuk.

Ettől eltérő követés is elfogadható, de a rendszeres ellenőrzésen van a hangsúly.

Gyulladásos bélbetegségek

Colitis ulcerosa és Crohn-colitis esetén is évenkénti kolonoszkópia és többes (minden colonszakasról) biopsia szükséges, a rendszeres gastroenterologiai gondozás keretében.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. Évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak – mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás – lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;

- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkor hatályos – rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát – a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készütsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együtműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló – a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez – többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmásv tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

1. Corman ML, Allison SI, Kuehne JP: Handbook of Colon and Rectal Surgery. Lippincott Williams and Wilkins Co. Philadelphia, 2002.
2. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, et al.: Population-based audit of colorectal cancer management in two UK regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. Br J Surg 1997, 84:1731-1736.
3. Slattery ML, Curtin KP, Edwards SL, Schaffer DM. Plant foods, fiber, and rectal cancer. Am J Clin Nutr. 2004, 79: 274-81.
4. Telford JJ, Saltzman JR, Kuntz KM, Syngal S: Impact of preoperative staging and chemoradiation versus postoperative chemoradiation on outcome in patients with rectal cancer: a decision analysis. J Natl Cancer Inst 2004, 96: 191-201.
5. Besznyák I. (szerk.): Sebészi onkológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997.
6. Dukes CE: The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bact 1932, 35: 323-332.
7. Deutsch AA, Zelikovski A, Sternberg A, Reiss R: One-stage subtotal colectomy with anastomosis for obstructing carcinoma of the left colon. Dis Colon Rectum 1983, 26: 227-230.
8. Halevy A, Levi J, Orda R: Emergency subtotal colectomy. A new trend for treatment of obstructing carcinoma of the left colon. Ann Surg 1989, 210: 220-223.

9. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH.: The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982, 69: 613-616.
10. Heald RJ, Ryall RDH.: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986, 2: 1479-1482.
11. Buess G, Mentges B, Mannke K et al.: Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer. *Am J Surg* 1992, 163: 63-70.
12. Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Bernward U: *Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision*. Karger, Basel, 1998.
13. Salum MR, Wexner SD: Laparoscopic colorectal surgery. In: Beynon J, Carr ND eds: *Recent advances in coloproctology*. Springer, London, 2000. pp. 31-49.
14. Withers HR, Haustermans K: Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58: 597-602.
15. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, Ichikawa Y, Ike H, Ooki S, Togo S: Results of surgical treatment for multiple (≥ 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2004, 389: 114-121.
16. Muto T, Bussey H J and Morson B C: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 36:2251-2270, 1975
17. Stryer S J, Wolff B G and Culp C E: Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*, 93:1009-1013, 1987
18. Mueller J D, Bethke B and Stolte M: Colorectal de novo carcinoma: a review of its diagnosis, histopathology, molecular biology, and clinical relevance. *Virchows Arch.*, 440:453-460, 2002
19. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. Eds : S. R. Hamilton and L.A. Aaltonen. IARC Press, Lyon, 2000
20. Powell S M: Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan T M, Hamilton S R, Thibodeau S N, Vogelstein B, and Kinzler K W: APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*, 359:235-237, 1992
21. Breivik, J.; Meling, G. I.; Spurkland, A.; Rognum, T. O. and Gaudernack, G.: K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. *Brit. J. Cancer*, 69:367-371, 1994
22. Kane M F, Loda M, Gaida G M, Lipman J, Mishara R, Goldman H, Jessup J M and Kolonder R D: Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res.*, 57:808-811, 1997
23. Tulassay Zs (szerkesztő): A vastagbélrák megelőzése és kezelése. In: Szentirmay Z és Csuka O: *A vastagbélrák molekuláris patológiája*. 31-62. old. Springer, 2004
24. A tápcsatornából vett diagnosztikus szövetszövetminták kórszöveti feldolgozása. A Pathologus Szakmai Kollégium Módszertani levele.
25. Ribic C M, Sargent D J, Moore M J, Thibodeau S N, French A J, Goldberg R M, Hamilton S R, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd L E, Tu D, Redston M Gallinger S: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 349:247-257, 2003
26. Lynch H T and de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 348:919-932, 2003
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. V.I. 2007.
28. Pignon et al. *Lancet* 2001;358:1291-1304
29. Kapiteijn E et al. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):638-46 Bujko et al. *Radiother Oncol* 72(1)15-24 2004 Folkesson J. et al. *J Clin Oncol* 23: 5644-50. 2005
30. Camma C et al. *JAMA*. 2000 Aug 23-30;284(8):1008-15.
31. Douglass HO et al. *New Engl J Med* 315:1294-1299, 1986.,
32. Krook JE et al. *New Engl J Med* 324:709-715, 1991.,
33. Tveit KM et al. *Br J Surg* 84:1130-1135, 1997.,
34. Wolmark N et al. *J Natl Cancer Inst* 92:388-396, 2000.,
35. Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst* 80:21-29, 1988.
36. Sauer R et al. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740,
37. Bosset JF et al. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23.
38. Gerard JP et al. *J Clin Oncol* 2006 Oct 1;24(28):4620-5
39. *Lancet* 1996 348:1049-54, *J Clin Oncol* 1997 15(5) 2040-49,
40. *J Clin Oncol* 1996 14 (9) 2527-2539)

2. Kapcsolódó internetes oldalak

<http://www.oncol.hu>

<http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm>

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidelines.asp

[http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute \(NCI\)](http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National_Cancer_Institute_(NCI))

A szakmai protokoll érvényesége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanalízisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közzétételével és szövegek közlésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képvisellete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltüntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének” besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitikus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú” ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú” ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdések nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú” ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú” ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában – a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitikus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek – ONKOLÓGIA sorozat

Dietetikus tanácsok rákbetegeknek,

Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,

Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden – veszélyeztető tényezők – korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006 (V.18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll szponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.