

A májcirrhosisban szenvedők szűrése és gondozása

GASZTONYI BEÁTA, TULASSAY ZSOLT

Az elsődleges májrák leggyakoribb formája a hepatocellularis carcinoma (HCC), amely az esetek kb. 80 százalékában cirrhosis talaján alakul ki. Mivel a cirrhosishoz vezető okok legtöbbje ismert, ezért a megelőzés szempontjából fontos a rákelőző állapotok korai felismerése, a kezelés időbeni megkezdése, a beteg gondozása és ellenőrzése tumor irányában. Ismert azonban az, hogy a májrák cirrhosis nélkül, így egészséges májban is keletkezhet.

Mind a cirrhosisban, mind a májrákban szenvedő betegek ellátása többoldalú megközelítést igényel. A cirrhosishoz vezető kórok felismerése a családorvos és a gasztroenterológus-hepatológus feladata. A már kialakult májrák kezelése – a beteg állapotától és a stádiumától függően – szoros együttműködést igényel a családorvos, a gasztroenterológus-hepatológus, a sebész, az intervenció radiológusban jártas radiológus és az onkológus között.

Szűrés

□ Kit kell szűrni?

A cirrhosis tumormegelőző állapot, ezért minden krónikus, cirrhosisba átalakuló májbetegség fennállása magában hordozhatja a májrák kockázatát. Cirrhosisban a HCC kockázatát az alkoholfogyasztás és a vírusfertőzés tovább növeli. Mivel valamennyi májcirrhosisos beteg kockázata fokozott, ezért megfontolandó minden beteg folyamatos felügyelete.

Krónikus hepatitis B-vírus-fertőzés. A HBV az egyik legfontosabb környezeti rákkeltő ágens. Mivel a HBV eredetű HCC az első olyan rosszindulatú tumor, amely vakcinációval megelőzhető, a HBV-fertőzés szűrése alapvető. A HCC incidenciája tünetmentes HBV-hordozókban évi 0,2–0,5%, B-hepatitises betegekben 0,8%, míg HBV talaján kialakult cirrhosisban megközelíti a 3%-ot. A HBsAg-pozitív egyénekben tízszeres a HCC kockázata a HBsAg-negatív népességhez képest. Ha HBsAg-pozitivitáson kívül HBeAg pozitivitás is fennáll, akkor a kockázat hatvanszoros. A májrák kialakulása szempontjából pozitív kórijósló értékű a HBV „C” genotípus, az „e” és „s” antigén jelenléte. A HBV-fertőzés szempontjából kockázati csoportba tartozók szűrése HBsAg-ra, krónikus HBV-fertőzésben a korai fázisban megkezdett interferon-, illetve lamivudinkezelés a HCC kockázatát jelentősen csökkenti. Az interferon a vírusfehérjék szintézisének gátlásán túl antiproliferatív és antifibrotikus ha-

tású is, HCC kialakulása szempontjából azonban az onkogéneket gátló, illetve tumorszuppresszor géneket kiváltó hatása a döntő. A hazánkban érvényes jogszabály – felismerve a hepatitisfertőzés okozta népegészségügyi problémát, illetve azt, hogy a HBV okozta HCC vakcinával megelőzhető – a 13. életévüket betöltötteket védőoltásra kötelezi.

Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés. A HCV-fertőzések 20%-ában cirrhosis, 2–4%-ában HCC alakul ki. A HCV-fertőzött egyénekben a HCC veszélye tízenhatszeres a nem fertőzöttekhez képest. A transzfúzióval fertőzött egyénekben, illetve a haemophiliásokban a legnagyobb a cirrhosis és a HCC kifejlődésének valószínűsége. A daganatos átalakulása kockázati tényezői az életkor, a HCV-fertőzés fennállásának időtartama, a férfi nem, az alkoholfogyasztás (> 50 g/nap), a diabetes, az obesitas, a májbetegség súlyossága, valamint a HBV-HIV társfertőzés.

Alkoholos cirrhosis. Tíz éven át több mint napi 80 g alkohol fogyasztása a HCC veszélyét 4-7-szeresére növeli. Maga az alkohol nem közvetlenül rákkeltő, az acetaldehid a szabad gyökök képződésén, a citokróm P450 indukcióján át, sejtregenerációt serkentő, táplálkozási hiányállapotot előidéző hatásával serkenti a HCC kialakulását. Ha az alkoholos májsugor kialakult, az alkohol elhagyása már nem csökkenti a HCC kialakulásának kockázatát a következő tíz évben sem. A különböző alkoholos italok eltérő gyakorisággal váltanak ki májsugort, illetve HCC-t, napi azonos mennyiségű alkohol elfogyasztása esetén is. A sör és a tömény italok nagyobb arányban okoznak cirrhosist és HCC-t, mint a bor.

Nem alkoholos zsírmáj, steatohepatitis (NASH). A NASH HCC-be történő előrehaladására kevés a bizonyíték, a kapcsolat feltehetően közvetett, az elhízásra és a diabeteses vezethető vissza. Az elhízás és a diabetes egyre gyakoribbá válik, a növekvő HCC előfordulását ez magyarázhatja.

Primer biliaris cirrhosis (PBC). Az intrahepaticus kis epeutak progresszív gyulladása az évek során cirrhosishoz vezet. Nincs bizonyíték arra, hogy a cholestasis önmagában közvetlenül játszhat-e szerepet. Független kockázati tényezők az életkor, a férfi nem és a transzfúzió. A HCC előfordulása PBC-s betegekben 0,4–4,22%. A „hiba” a folyamatos sejtsérülésre bekövetkezett májregeneráció során keletkezik, károsodik a DNS-hiba javítása, megváltozik a telomerázaktivitás és -szabályozás, amely a májrák kialakulásához vezethet.

Autoimmun hepatitis. Az autoimmun hepatitis idült, fluktuáló, lassan előrehaladó kórkép, amely portális gyulladás, az intrahepaticus epeutak immunmediált károsodása következményes fibrosissal, illetve cirrhosisal. Mint cirrhosishoz vezető kórkép, rákelőző állapotnak tekinthető annak ellenére, hogy az ebben a betegségben szenvedők esetén sporadikus a HCC. Szokatlan szövődménynek tekinthető inkább, mintsem közvetlen következménynek. Az autoimmun hepatitis talaján kialakult HCC valódi incidenciája között adatok hiánya miatt nem ismert.

A HCC sporadikus előfordulásában a hosszú távú szteroid- és immunszuppresszív kezelés szerepe merül fel, amely a májsejtkárosodás előrehaladásához, a rosszindulatúvá válás iránti fogékonyághoz vezethet. Mindezekhez társuló egyéb rákkeltők együttes fennállása sem zárható ki. Cirrhosis megléte autoimmun hepatitisben a HCC kialakulásának sine qua nonja, mindkét nemben azonos gyakorisággal.

Haemochromatosis. A haemochromatosis a HCC veszélyét cirrhosis fennállása esetén húszszorosára növeli. Egyes vizsgálatok szerint cirrhosis nélkül azonban nem növeli a májrák kialakulásának kockázatát. A haemochromatosison túl a férfi nem, az 50 év-nél idősebb életkor, az alkohol, a dohányzás, a HBV és/vagy HCV a kockázatot tovább fokozza. A HCC megelőzését az adekvát kezelés, a vérlebcsofátás jelenti.

Cirrhosis nélküli májrák – orális fogamzásgátlók. Az elmúlt években az orális fogamzásgátlók megítélésében döntő változás jelentkezett. Az ösztrogének és progeszteronok állapotban májtumort váltanak ki. Megfigyelték, hogy az orális fogamzásgátlók fokozzák a májsejtek proliferációját, nő a spontán mutációs ráta, így – ellentétben a korábban feltételezettekkel – nemcsak cholestasist és jóindulatú májdaganatot (gócós nodularis hyperplasia, adenoma), de 12 tanulmány, két metaanalízis szerint hepatocellularis carcinomát is okozhatnak. Bár a csökkent hormontartalmú készítményekről még nincs adat, a korábban alkalmazott szerekkel kapcsolatban logikusnak tűnik, hogy a májrák kockázata az alkalmazási évekkal arányosan nő. Legalább 5 éves szedés után jelentősen nő a kockázat (2-20-szoros a kockázatnövekedés).

A nem cirrhosis talaján kialakult HCC esetében az orális fogamzásgátlók kóroki szerepét is mérlegelnünk kell.

□ A szűrés módja

A szűrés célja az, hogy „a veszélyeztetett népességben” a HCC-t tünetmentes állapotban ismerjük fel, akkor, amikor a daganat még kicsi, és kuratív kezelés lehetősége is fennáll.

Egyértelmű szűrési javallatok nincsenek, a „standard” szűrési elveket a 6–12 havonta végzett hasi UH és AFP-meghatározás jelenti. Az évente egy-két alkalom-

mal elvégzett szűrések közötti időben figyelmeztető jel lehet májrák kialakulása szempontjából az, ha az addig kompenzált cirrhosis kezeléssel nem befolyásolható dekompenzációja lép fel, ha más miatt végzett UH a vena portae/vena hepatica thrombosisát igazolja, vagy ha az addig normális alkalikus foszfatáz és gamma-glutamil-transzpeptidáz tartósan emelkedetté válik. Hypoglykaemia, hypocalcaemia képében jelentkező szénhidrát- és kalcium-anyagcsere romlása ismert paraneoplasztikus jel, amely szintén felveti a HCC lehetőségét.

Az UH-ellenőrzés időpontját egyénileg célszerű meghatározni, mivel több tényező (pl. HBV és HCV együttes fertőzés) együttes fennállása esetén az irodalom is gyakoribb, 3 havonkénti ismétlést tart elfogadhatónak.

A szűrés másik módszere az alfa-fetoprotein (AFP) meghatározása. Az AFP glikoprotein, amelynek szintje egészséges felnőttben 1–10 ng/ml. 200 ng/ml-nél nagyobb értéke több mint 90%-ban pozitív kórjósító. Egyes szerzők szerint 500 ng/ml-nél nagyobb érték HCC fennállását támogatja szövettan ismerete nélkül is. Az AFP egyedüli tesztként sem szűrésre, sem ellenőrzésre nem használható, mivel érzékenysége és fajlagossága csekély. Álpozitivitást nemcsak cholangiocellularis carcinoma vagy HBV-HCV regenerációs göb esetén ad, de számos gyógyszer (pl. nem szteroid típusú gyulladásgátlók, paracetamol, statinok, egyes antidiabetikumok, egyes antibiotikumok, gombaellenes szerek, étrendkiegészítők, gyógynövények, triciklikus antidepresszánsok) szedése is növeli a szintjét.

Az alapbetegség, az UH során látott eltérés vagy annak hiánya, illetve az AFP-érték együttesen határozza meg az optimális szűrés következő időpontját. Így például tisztázatlan természetű, 1 cm-nél kisebb gócnál – ha az AFP kóros tartományú, de nem kórjelző – 18–24 hónapig 3–4 havonta végzett hasi ultrahanggal együtt javasolják az AFP ellenőrzését.

Az AFP-szint meghatározása – a szűrésen kívül – a már igazolt HCC esetén a tumor előrehaladásának megítélésére vagy a sebészi csonkolás után a tumor kiújulásának előrejelzésére is szolgál.

Az elmúlt években a májbiopszia jelentősége is átalakult. Nemzetközi ajánlások elkülönítik a teendőket a cirrhosisos és a nem cirrhosisos májban észlelt góc esetén. Cirrhosisos betegben, ha a 2 cm-nél kisebb gócos májeltérés radiológiai képe teljesen egyértelmű és az AFP is növekedett, a túbiopsziát nem tartják szükségesnek. Nagyobb tumorok esetén ugyancsak sok esetben szükségtelennek ítélik a biopsziát cirrhosisos betegben. Nem cirrhosisos májban lévő gócos májeltérés, vagy nem egyértelmű radiológiai kép esetén a mintavétel elvégzése nem nélkülözhető.

A hazai álláspont a képkötő vizsgálatokat követően (UH, szükség esetén dinamikus CT, MRI) a szövettani vizsgálatról (képkötővel vezérelt mintavétel aspirációs citológia vagy szövethenger, ún. core-biopszia által nyert szövettani minta) teszi függővé a kezelést.

Ha a szűrés megfelelő, a HCC esetek 40%-a korán felismerhető.

19. táblázat

A családorvos feladatai, hatásköre

- Alapvető diagnosztikus teendők (májműködés, lipidek, vércukor, víruszserológia stb.) elvégzése
- Környezet, családi helyzet (családi halmozódás) felmérése
- Munkahelyi környezet (kemikáliák, vinilklorid, dimetilformamid, 2-nitropropán, triklór-etilén) felmérése
- Életvitel, alkohol, drog, tetoválás, piercing, akupunktúra, ezgotikus utazások, alternatív terápia alkalmazásának felmérése, megítélése
- Egyéb betegségek (obesitas, diabetes, pajzsmirigybetegségek, vitiligo, autoimmun betegségek, gyulladásos bélbetegségek, tumoros betegségek [vastagbél-, emlő-, tüdőcarcinoma]) felmérése, igazolása, kizárása
- Gyógyszerek felülvizsgálata (orvosi vényre felírtak, alternatív terápia – hepatotoxicus szerek, NSAID, fogamzásgátlók, gyógynövények, étrendkiegészítők stb.)
- Jól beállítható, kezelhető betegek gondozása, kezelése (béta-blokkoló, diuretikumok dózisének beállítása)
- Tervezett laboratóriumi vizsgálatok, ultrahang megszervezése (HCC szűrés, cysta/jóindulatú góc méretének követése)
- Súlyosbodás, szövődés gyanúja esetén a beteg szakrendelésre, kórházba utalása
- Gócos májeltérések esetén az esedékes ellenőrző vizsgálatokra utalás
- Védőoltások beadása (védőoltások támogatása, influenza-, HBV-vakcina, kombinált A-B vakcina)
- Felvilágosítás: család, ételtársak ösztönzése – fertőzőes formák esetén elsődleges megelőzés, öröklött vagy metabolikus formák esetén a másodlagos megelőzés, toxikus formáknál felügyelet, támogatás

21. táblázat

Zsírmáj, NASH – gondozás

Családorvos szerepe

Kórisme felállítás

Kísérő betegségek kezelése (obesitas, diabetes mellitus, hyperlipidaemia)

Laboratóriumi ellenőrzés és UH-követés megszervezése – évente 1-2 alkalommal (kivéve statinkezelés bevezetését követően, laboratóriumi vizsgálat 1., 3., 6. hónapban)

Kezelés: energiaszegény étrend, testsúlycsökkentés

20. táblázat

Gaszterológus-hepatológus feladata, hatásköre

- Hepatitisvírus-fertőzés igazolása polimeráz lánreakcióval
- Autoimmun paraméterek (ANA, AMA, ANCA, SMA, LKM, RF stb.) meghatározása
- Immunglobulinok, krioglobulin, LE-sejt jelenlétének kimutatása
- Vasforgalmi paraméterek meghatározása (vas, vaskötő kapacitás, transferrin, ferritin, ha a családorvos nem végezte el)
- Szérumrész, -cöroloplazmin meghatározása
- Tumorjelzők (markerek) (AFP, CEA, CA 19-9 – elkülönítő kórisme céljából) meghatározása
- Képkötő vizsgálatok kezdeményezése, ütemezése (hasi UH, CT, MRI, fibroscan, MRCP)
- Endoszkópos beavatkozások kezdeményezése, elvégzése (gasztroszkópia, ERCP stb.)

Gondozás

A cirrhotikus beteg gondozásának célja az állapotfelmérés, az állapotváltozás, az előrehaladás időbeni felismerése, a kísérő betegségek értékelése, szükség esetén a kezelés módosítása. Az utóbbi a nem gyógyszeres, illetve a gyógyszeres kezelés módosításán kívül a szóba jövő beavatkozások elbírálását (pl. transjugularis intrahepaticus portoszisztémás shunt (TIPS) behelyezése) is jelenti. Fontos a gondozás során a beteg felvilágosítása, az absztinencia fontosságának hangsúlyozása, a vírusfertőzés további terjedési lehetőségének megakadályozása, a májrák kezelése során észlelt mellékhatások ismertetése is. E feladatok elvégzését azonban számos körülmény nehezíti, így például a képkötők (CT, MRI), illetve a hepatológiai centrumok elérhetőségének korlátai. A kivizsgálások nehézségén túl a kezelés korlátaival (TIPS elérhetősége, a beavatkozások korlátozott száma, a májsebészeti központok kevés száma, egyetlen májátültetést végző klinika lehetőségei, speciális onkológiai kezelések, mint pél-

Hepatológus szerepe

A felismerés szakaszában egyszer a betegek megjelennek a hepatológiai rendelésen véleményezésre, és elkülönítő kórisme igénye esetén

Statinkezelés kóros májműködés esetén

22. táblázat

Primer biliaris cirrhosis – gondozás**Családorvos szerepe**

Kísérő betegségek gyanúja esetén szakorvoshoz irányítás (>50%-ban):

autoimmun thyreoiditis, hypothyreosis,
rheumatoid arthritis, vasculitis,
scleroderma, Sjögren-szindróma,
diabetes mellitus, neuropathia fordulhat elő

Kísérő betegségek kezelésének követése (D-vitamin-, Ca-pótlás)

Ellenőrző vizsgálatokra utalás

Diétás tanácsadás: zsírban oldódó vitaminok pótlása

Hepatológus szerepe

Kórisme felállítása

Képkalkotók javallata: extrahepaticus elfolyási
akadály kizárása UH, MRCP és/vagy ERCP által

Kísérő betegségek igazolása, kezelés meghatározása
(UDCA)

Ellenőrzés: 1, majd 3, később 6 havonta

Szövődmények ellátása

Átültetés időzítése

23. táblázat

Primer sclerotisalo cholangitis – gondozás**Családorvos szerepe**

Ellenőrző vizsgálatokra irányítás

Képkalkotó vizsgálatokra utalás, betegtájékoztató,
előkészítés, tájékoztató (kolonoszkópia, ERCP)

Hepaticus osteopathia, osteoporosis kezelése
(D-vitamin-, Ca-pótlás)

Recidív cholangitisek antibiotikus kezelése

Hepatológus szerepe

Kórisme felállítása (elkülönítő kórisme szempontjai)

Kísérő betegségek igazolása, kezelés meghatározása

Ellenőrzés: 1, majd 3, később 6 havonta

Szövődmények ellátása

Endoszkópos tágtítás, stent behelyezése

Tumorok korai felismerése

Átültetés időzítése

Májátültetést követően évente kolonoszkópia

24. táblázat

Wilson-kór – gondozás**Családorvos szerepe**

A családot a genetikai szűrés fontosságáról
meggyőzni, centrumba irányítani (kiemelten fontos a test-
vérek szűrése)

Együtműködés kialakítása (élethosszig tartó
gyógyszerszedés, mellékhatások ismertetése)

Diétás tanácsadás: bevitt réz < 1,5–1,8 mg/nap

Ellenőrzés: vérékép (cytopenia), vizelet (proteinuria)

Hepatológus szerepe

Kórisme megállapítása

Elkülönítő kórisme (szérumuréz,
szérumcöruoplazmin meghatározása)

Genetikai vizsgálatok szervezése (praenatalisan,
postmortem) H1069Q meghatározása

Kiegészítő vizsgálatokra irányítás: szemészeti,
neurológiai, pszichiátriai vizsgálatok stb.

Kezelés: D-penicillamin 1 g/nap + B₆-vitamin

Mellékhatások ellátása

(nephrosis szindróma, SLE), kezelése (szteroid)

dául a rádiófrekvenciás ablatio vagy a transarterialis chemoembolisatio elérhetőségének korlátai stb.) is számolnunk kell.

A képkalkotók és a kezelési lehetőségek látványos fejlődésével – a korábbi évekkel ellentétben – azonban napjainkban a cirrhosis talaján kialakult májrák kezelése nem reménytelen. A már hazánkban is alkalmazott, a túlélést egyértelműen javító, molekuláris célzott kezelés új lehetőségét nyitott a májrákos betegek gyógyszeres kezelésében. A kezelés sikerét, eredményességét azonban nemcsak a

tumor kiterjedése, hanem a beteg általános állapota és kiinduló májműködése is befolyásolja, amely a gondozás során a kezelésre alkalmas betegek korai kiemelését és a megfelelő betegutak kijelölését feltételezi. Ez utóbbi elérése közös, interdiszciplináris feladat.

A májbetegségben szenvedőkkel kapcsolatos általános családorvosi és gasztroenterológiai-hepatológiai gondozási teendőket a 19., 20. táblázat, az egyes betegségekre vonatkozó teendőket a 21–26. táblázat tartalmazza.

25. táblázat

Autoimmun hepatitis – gondozás**Családorvos szerepe**

Kísérő betegségek gyanúja esetén
szakorvoshoz irányítás thyreoiditis, rheumatoid arthritis, vasculitis, SLE, diabetes mellitus, neuropathia, anaemia perniciosa, colitis ulcerosa, haemolyticus anaemia, immunthrombocytopaenia, nephritis, fibrosis)

Szövődmények felismerése

Mellékhatások kezelése (szteroid okozta diabetes, hypertonia, osteoporosis)

Kiegészítő kezelés: D-vitamin-, Ca-pótlás

Életmódra vonatkozó tanácsadás

Hepatológus szerepe

Kórisme megállapítása

Elkülönítő kórisme speciális vizsgálatok elvégzése

Autoantitest meghatározása, értékelése

Májbiopszia szükségességének megítélése

Kezelés indítása (mono/kombinált terápia)

Szövődmények kezelése

Májátültetés időzítése

26. táblázat

Haemochromatosis – gondozás**Családorvos szerepe**

Szervi megjelenési formák felismerése
(bronzdiabetes, cardiomyopathia, ritmuszavarok, arthritis, kóros gonádműködés stb.)

Kórisme megállapítása (vasforgalmi paraméterek meghatározása)

Családszűrés

Kezelés: keringési elégtelenség, diabetes májelégtelenség

Követés: UH-ellenőrzés időzítése

Betegfelvilágosítás (diétás tanácsok) protonpumpagátló-kezelés csökkenti a vas felszívódását

Hepatológus szerepe

Kórisme megerősítése

Májbiopszia szükségességének megítélése

(fibrosis mértéke, elkülönítő kórisme)

Képkotók kezdeményezése (máj CT/MRI)

Genetikai vizsgálat, családszűrés

Kezelés indítása és beállítása

(vérelbocsajtás, desferal)

Ellenőrzés: UH és AFP 6 havonta

Következtetés

A betegség korai felismerésével, a betegek időbeni kiemelésével, a megfelelő betegutak kialakításával, a központba irányításával a májrák jól kezelhető.

Ezért mindig törekednünk kell a májbetegség eredetének tisztázására, és a lehető legtöbb krónikus májbeteg gondozásba vételére az ellátási szinteknek megfelelően.

Az elsődleges megelőzés részeként az onkogén vírusokkal történő fertőződés kiküszöbölése a cél.

Ennek eszköze a hepatitis B-vírus elleni vakcináció, és a donorok szűrése HBV-HCV-jelzőkre. A másodlagos megelőzés a hepatitis-cirrhosis előrehaladásának megelőzésével érhető el. Ennek eszköze a már fertőzött betegek vírusellenes kezelése. Bár a harmadlagos megelőzés, vagyis a cirrhotikus májban a HCC kialakulásának gátlása (kemoprevenció) jelenleg még nem megoldott, a krónikus májbetegeink kockázatának felmérésével és HCC-irányú szűrővizsgálatok alkalmazásával hosszútávon a májrák gyakorisága mégis jelentősen csökkenthető.