

**Speciális radikális műtétek a
méhnyakrák sebészetében**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Németh Miklós

**Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Doktori Iskola
2011.**

Vezető:

Prof. Dr. Bódis József, MTA Doktora

Programvezető:

Prof. Dr. Bódis József, MTA Doktora

Témavezető:

**Prof. Dr. Bódis József, MTA Doktora
Dr. Orosz Zsolt PhD, med.habil.**

**Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Pécs**

Bevezetés

A korai stádiumú méhnyakrák kezelésében a radikális méheltávolítás és a kismedencei nyirokcsomók disszekciója a standard eljárás. A helyileg előrehaladott daganatok esetében az iránymutatások a jobb teljes és betegségmentes túlélést biztosító kemoirradiációt részesítik előnyben az önmagában végzett sugárkezeléssel szemben. A múltban megjelent tanulmányok az előrehaladott (II/b-IV) stádiumokban a sebészeti eljárások létjogosultságát megkérdőjelezték a kemoterápiával kombinált sugárkezeléssel szemben. Konszenzus alapján az elsődleges sebészi kezelések után kiújuló méhnyakrák esetében kemoterápiával kombinált sugárkezelés a választandó, míg az irradiáció, vagy kemoirradiáció után centrálisan kiújuló daganatok esetében az egyetlen gyógyulási esélyt biztosító eljárás a kismedencei exenteráció. Az előrehaladott vagy a medencefalon kiújult daganatok kezelésére csak a palliatív kemoterápia jön szóba. A radikális méheltávolítás Piver V. típusa esetében a standard radikális hysterectomia mellett részleges húgyhólyag- és/vagy húgyvezeték-eltávolítás is történik, de egyes esetekben bélreszekció is része lehet a műtétnek. Wertheim 1912-ben vezette be a radikális hysterectomia kifejezést és egyben kezelési módszert, amely a műtéttechnikát illetően az évek során számos változtatáson ment keresztül. A beavatkozások Piver-Rutledge-Smith szerinti

klasszifikációja még napjainkban is a klasszikus osztályozást képviseli, amelyet a jobb értelmezhetőség és reprodukálhatóság céljából azóta többször módosítottak. A Piver-szerinti klasszifikáció hiányosságai miatt dolgozta át ezt a beosztást Querleu és Morrow 2008-ban, majd ezt követte Trimbos úgy nevezett TNM-szerű klasszifikációja és az EORTC által javasolt osztályozás 2009-ben (1. és 2. táblázatok).

A radikális hysterectomia Piver V. típusa egy heterogén beavatkozás-csoport, amelyben a klasszikus radikális hysterectomián kívül a kismedencei exenteratio során végzett beavatkozások műtéti elemek is szerepelnek, változatos kombinációban.

Célkitűzések

Az utóbbi években értekezésem témájával kapcsolatosan nem születtek közlemények, ezért a Szt. István Kórház munkacsoportja által operált, helyileg előreheladott méhnyakrákban szenvedő 45 beteg kezelése alapján értékeltük a műtéti eljárás(ok) és módszerek kivitelezhetőségét, létjogosultságát, a szövődmények gyakoriságát, valamint a betegek túlélését.

Beteganyag és módszerek

Alkalmazott műtéti eljárások

Standard radikális méheltávolítás

Az intézetünkben alkalmazott standard eljárás során a radikális méheltávolítás (Piver III. típusa) mellett a kismedencei nyirokcsomók blokkdisszekcióját is elvégeztük az iliaca communis, iliaca externa, fossa obturatoria, praesacralis régió, glutealis superior és iliolumbalis régió területéről. A parametrium eltávolítása során az artéria és véna iliaca interna zsigeri ágainak lekötése, disszekciója teszi lehetővé az iliaca interna medialis része és a méh közötti kötőszövet és parametrium teljes eltávolítását

LEP

A laterálisan kiterjesztett radicalis hysterectomy Piver IV. típusának lényege az arteria iliaca interna medencefali ágrendszerének eltávolítása [46]. A disszekció határa ezen erek medencéből való ki-és belépésnek határa, így az egész hypogastricus érrendszer eltávolításra kerül.

Piver 5-szerint kiterjesztett radikális méheltávolítás

A radikális hysterectomy standard típusa és/vagy LEP műtét a kismedencei exenteráció műtéti elemeivel

történő kombinációja, amellyel tumormentes sebészi szélek biztosíthatóak.

A húgyvezeték, a húgyhólyag és bél sebészetének elemei:

- húgyhólyag falának reszekciója és primer zárása
- úgynevezett psoas-hólyag képzés, amely során a disztális, medencebemenet alatti húgyvezeték, illetve annak a húgyhólyagba történő beszájadásának reszekciója, a hólyag mobilizációja, a psoas izomzathoz való rögzítése, majd a húgyvezeték beültetése történik
- uretero-ileocystostomia, amely során az eltávolított húgyvezeték-szakasz pótlása izolált, kirekesztett ileumkacccsal történik, a feszülésmentes anasztomózist biztosítva
- részleges vagy teljes hólyageltávolítás, vizeletelvezetési technikák alkalmazásával (úgynevezett anterior supralevator kismedencei exenteráció)
orthotopicus hólyagképzés („Budapest-pouch”) [60]
- kirekesztett bélből (ileum) képzett hólyag (Bricker-conduit)
- vastagbél reszekció primer anasztomózissal
- ileum reszekciója

A műtétek során a kismedencei és paraaortalis nyirokcsomók is intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálatra kerültek. Ha szükséges volt, a tumoros érintettségre gyanús területekről is küldtünk mintát intraoperatív szövettani vizsgálatra.

A diagnózis és a műtéti javallat felállítása során a betegeket minden esetben a *FIGO-szerinti klinikai stádiumbeosztás* alapján osztályoztuk. A végleges szövettani lelet alapján a *patológiai TNM osztályozás* is megtörtént.

Betegek

Intézetünkbe 1993. és 2005. között 2540 beteget irányítottak méhnyakrák diagnózisa miatt. Ebből 1195 beteg elsődleges kezelésként irradiációban vagy kombinált kemoirradiációban részesült. A fennmaradó 1345 beteg elsődleges kezelése sebészi volt, kuratív céllal. Ez elmúlt 13 év alatt, a kezelési stratégiák jelentősen változtak. A laterálisan kiterjesztett parametrectomia 1996-os bevezetése előtt, a lokálisan előrehaladott (FIGO II/b stádium) daganatban szenvedő betegek esetében bevezető kemoterápiát vagy üregi HDR-AL kezelést alkalmaztunk. A műtéti kezelésben részesültek közül 45 lokálisan előrehaladott klinikai stádiumú (I/b2-II/b, pT1b2-II/B) méhnyakrákban szenvedő beteg esett át a klasszikus radikális méheltávolítás Piver 5. típusán.

A LEP műtét indikációja a kismedencei nyirokcsomó pozitivitás és/vagy parametrium érintettség volt. Ezen esetekben a veseerek magasságáig terjedő paraortalis nyirokcsomó blokkdisszekciót is végeztünk.

A 45 betegből 16-an részesültek bevezető kemoterápiában (CMVB 15 esetben, egy esetben pedig MPV), 5 beteg pedig műtét előtti HDR-AL kezelést kapott. A műtét után 4-en részesültek teljes széria kemoterápiával kombinált külső sugárkezelésben, HDR-AL kezeléssel. Egy esetben csak üregi HDR-AL kezelés történt. Egy esetben a műtét utáni szakban kiegészítő cisplatin kezelés történt.

Az említett időszakban 45 beteg lokálisan előrehaladott méhnyakrák miatt került műtétre (klinikai I/b1,2 - II/b stádiumban), amely során Piver 5-szerint kiterjesztett radikális méheltávolítást végeztünk. Az indikációk a 8. táblázatban szerepelnek, míg a műtétek kapcsán végzett beavatkozásokat a 9. táblázatban részletezem.

A betegek követését - jelen tanulmány szempontjából 2010. november 30-án zártuk le, az átlagos nyomonkövetési idő 7.3 év volt.

Eredmények

Ahogy a 3. és 4. táblázatban is látható, az indikációk széles skálán változtak, a betegpopuláció heterogén volt, minden kategóriában csupán egy-két páciens szerepelt.

Klinikailag daganatos invázióra gyanús elváltozás miatt 23 esetben a standard radikális méhetávolítás mellett egyéb kiegészítő sebészeti beavatkozás is történt, de a végleges szövettani lelet a tumoros inváziót nem bizonyította. Kohorsz tanulmányunkban a vizsgált esetekben a méhnyakon kívüli terjedés a parametrium irányába történt elsősorban, majd az úgynevezett anterior propagáció volt a leggyakoribb. Négy esetben a húgyhólyag mögötti kötőszövet, 6 esetben a húgyhólyag izomfala, 8 esetben pedig a húgyvezeték csatornája volt daganatosan érintett. Három esetben a húgyvezeték csatornája és a hólyagfal együttes invázióját észleltük.

Mindezekből is következik, hogy a leggyakrabban végzett „kiegészítő” sebészeti beavatkozás egyrészt a húgyhólyag reszekciója volt elsődleges zárással, másrészt a húgyvezeték disztális szakasza és a hólyagfal részleges eltávolítása, úgynevezett psoas-hólyag képzésével. Itt jegyzendő meg, hogy a húgyhólyag nyálkahártyájának tumoros invázióját egyetlen esetben sem igazolta a szövettani vizsgálat, így valódi FIGO IV/A stádiumú daganat sem igazolódott. Azon 18 beteg esetében, akiknél anterior

propagációt észleltünk, 12 esetben a parametrium érintettsége is bizonyítást nyert, 6 esetben pedig a hüvely felső harmada is infiltrált volt.

A hüvely felső harmadának érintettségét a parametrium inváziója nélkül 5 esetben észleltük, s egy esetben a sacrouterin szalagra való közvetlen terjedést igazoltunk.

Érdekes, hogy az anterior propagáció minden esetben a parametriumot és/vagy a hüvely felső harmadát érintő invázióval járt. Még egy érdekesség, hogy a 18 anterior propagációt mutató eset közül 11 betegnél, akár posterior propagációval vagy anélkül, a nyirokcsomók negativitása igazolódott.

Azon 9 beteg esetében, ahol a húgyhólyag érintettségét igazoltuk, 6 esetben hüvelyi propagációt, 3 esetben a húgyvezeték csatornájának infiltrációját, 3 esetben a parametrium beszűrtségét, egy esetben pedig a sacrouterin szalagra való terjedést igazoltunk.

Patológiai TNM

A patológiai stádium 2 esetben pT1b1, 18 esetben pT1b2, 5 esetben pT2a, 21 esetben pedig pT2b volt. Tizenhárom betegnél pozitívak voltak a regionális nyirokcsomók (pN1), s egy esetben sem észleltünk paraaortális nyirokcsomó-áttétet. Egy esetben sem észleltünk távoli áttétet. Annál a betegnél, ahol a

vékonybél reszekcióját végeztük el, közvetlen tumoros propagációt véleményeztünk.

Szövetteni típusok

Harminckilenc esetben laphámrák (egy esetben nagysejtes, el nem szarusodó típus), 6 esetben pedig mirigyrák igazolódott (1 adenoid, 2 glassy-cell, 1 mucoepidermoid, 2 endocervicalis típusú adenocarcinoma).

Túlélés és kiújulás

A vizsgált betegcsoport heterogenitása miatt, mind az indikációk, mind a terápiás módszerek szempontjából végzett összehasonlító elemzés korlátozott értékű. A 45 betegből 25 beteg élt az elvégzett beavatkozást követően 5 évnél tovább betegségmentesen (NED: no evidence of disease), s egy beteget kezeltünk kutatív céllal recidíva miatt. Az alapbetegségben 16 beteg halt meg, 2 közülük 5 év után. Két beteg más primer rosszindulatú daganat, egy apoplexia következtében, egy pedig késői komplikáció következtében halálozott el. Az 5 éves teljes túlélés 55,6%, a kiújulásmentes túlélés pedig 53,3% volt. A 17 kiújult daganatos esetből 11 recidivált az első két évben (6 az első évben), 2 az első 3 évben, egy 4 év után, 3 esetben pedig 5 év után lépett fel a kiújulás.

Lokális recidíva 16 esetben lépett fel, egy betegnél pedig távoli áttét keletkezett. Ennél a betegnél

azonban emlőrák is igazolódott, így a távoli áttét nagy valószínűséggel emiatt alakult ki.

Azon 13 beteg közül, akiknél nyirokcsomó-áttét igazolódott, 7 esetben lépett fel recidíva (53,8%), ebből 6 esetben a betegség következtében halálozott el a páciens (46%). Ha ezt hasonlítjuk a nyirokcsomó-negatív esetekkel, a halálozási arány kedvezőtlenebb.

A 10 **grade 3-as** differenciáltságú tumorban szenvedő beteg közül 2 páciensünk halálozott el az alapbetegség miatt, s egy esetben történt halálozás emlőrák miatt.

A 29 **grade 2-es** tumorban szenvedő beteg közül 14 esetben (48,3%) észleltünk 5 évnél hosszab daganatmentes túlélését (egy esetben a kiújult tumort sikeresen kezeltük). Az alapbetegségben 12 beteget veszítettünk el (41,3%). Egy páciens késői komplikációban, egy apoplexiában, egy pedig primer májrák következtében halálozott el.

Grade 1-es differenciáltságú daganatban 4 beteg szenvedett, közülük 2 halálozott el 5 éven belül a méhnyakrák miatt. A 6 mirigyrákban szenvedő beteg közül (beleértve a két glassy-cell esetet is) egy beteg halt meg az alapbetegség következtében.

Anterior és/vagy posterior propagációt mutató daganatos esetek (n: 19)

A 16 anterior tumoros propagációt mutató, a parametriumot és/vagy hüvely felső harmadát infiltráló daganatban szenvedő páciens közül 7 (44%)

volt életben 5 évet követően, 7-en haltak meg daganatkiújulás, egy beteg halt meg késői komplikáció, egy pedig áttétes emlőrák következtében. Tanulmányunkban a 3 vesicovaginalis tér infiltrációt mutató esetből 2 betegnél észleltünk 5 éves betegségmentes túlélést, egy esetben pedig betegség miatti halálozást. Az 5 húgyhólyag izomzatot infiltráló tumor közül 3 esetben 5 éves betegségmentes túlélés igazolódott, 2 esetben betegség miatti halálozás történt.

A 8 ureter csatorna inváziót, de vesicovaginalis tér és húgyhólyag izomfal infiltráltságot nem mutató esetből 4 esetben az alapbetegség okozta az elhalálozást, egy beteg halt meg késői komplikációban, egy primer emlőrákban. Egy betegnél tapasztaltunk betegségmentes 5 éves túlélést, egy esetben pedig sikeresen kezelt kiújult tumort regisztráltunk, 10 éves túléléssel. A fent említett 16 betegből két esetben észleltük a hólyag izomfala és a húgyvezeték csatorna együttes infiltráltságát, közülük egy halt meg a méhnyakrák következtében. Posterior propagációt 3 esetben igazoltunk. Kettő közülük az alapbetegség következtében halt meg. Egy esetben a vesicovaginalis térbe és a sacrouterin szalagra való direkt terjedés, egy esetben pedig retrocervicalis, közvetlen ileumra való terjedést igazoltunk.

A 12 patológiai II/b stádiumú, anterior propagációt mutató eset közül 6 esetben észleltünk tumormentes 5

éves túlélést (NED, 50%), 4-en haltak meg az alapbetegség következtében (DOD), egy daganat kiújult, de sikeresen kezeltük, s egy esetben pedig primer emlőrák volt a halál oka.

A 19 anterior és/vagy posterior propagációt mutató daganatban szenvedő beteg közül 7 esetben (36,8%) észleltünk nyirokcsomó áttétet (pN1), ezek között 4 kiújulást, ebből pedig 3 halálesetet regisztráltunk.

Betegek, akiknél a végleges szövettani lelet nem igazolta az anterior és/vagy posterior tumoros propagációt (n=26)

A 26 eset közül 65,3% volt az 5 éves betegségmentes túlélés, ezek közül 3 esetben nyirokcsomó-áttét is igazolódott. A betegek közül 7 esetben (26,9%) az alapbetegség következtében történt a halálozás (3 esetben nyirokcsomó áttét is fellépett). Egy-egy esetben agyi történések és primer májrák miatt veszítettük el a beteget. Ebben a kohorszban a 8 patológiai II/b stádiumú esetből 5 betegnél észleltünk 5 éves betegségmentes túlélést, ebből két esetben nyirokcsomó áttét is volt. Egy beteg apoplexia, 2 beteg pedig az alapbetegség következtében halálozott el.

Parametrium inváziót mutató daganatos esetek (pTII/B; n:21)

A 21 beteg közül 13 esetben észleltünk 5 éves betegségmentes túlélést (62%). A 13 eset közül egy betegnél észleltünk recidívát, amelyet sugárkezeléssel kezeltünk, palliatív céllal. A 21 beteg közül 6-6 esetben végeztünk standard radikális méheltávolítást és laterálisan kiterjesztett parametrectomiát. Azoknál a betegeknél, akiket az alapbetegség miatt veszítettünk el, 5 esetben végeztünk laterálisan kiterjesztett parametrectomiát és 3 esetben standard radikális méheltávolítást.

Parametrium inváziót nem mutató daganatos esetek

(n:24)

24 esetben nem észleltük a parametrium invázióját, az 5 éves betegségmentes túlélés 50%-os volt. Ebből 8 esetben az alapbetegség okozta halálozást, míg 4 betegnél egyéb halálokot igazoltunk.

Sugárkezelés

Sugárkezelésben 4 beteg részesült (teleterápia és afterloading kezelés). Mind a 4 beteg elhalálozott (egy esetben sugárkezeléssel összefüggő komplikáció, egy esetben apoplexia, s két esetben kiújult daganat következtében).

Bevezető (neoadjuváns) kemoterápia

Összesen 17 beteg részesült kemoterápiában, amelyre minden beteg reagált, de teljes remissziót egyetlen esetben sem észleltünk.

Szövődmények (5.táblázat)

Egy beteg halt meg 9 hónappal a primer radikális méheltávolítást követően hasüregi tályogképződés, szeptikus láz, vékonybél-elzáródás és a húgyhólyag falának következményes perforációja következtében. A beteg esetében részleges hólyagfal-reszekció, műtétet megelőző 2 ciklus CMVB kemoterápia, a műtétet követően pedig külső sugárkezelés történt.

A beavatkozás 20 esetben szövődménymentes volt, a vizeletürítési funkció spontán rendeződött.

Vérzés

Súlyos fokú, műtét közbeni vérzést nem észleltünk, de minden beteg részesült választott vörösvérsejt transzfúzióban.

Sérülések

A húgyvezeték-csatorna alsó, disztális szakaszának preparálása során két esetben észleltünk *húgyvezeték sérülést*. Mindkét esetet azonnal felismertük, és psoas-hólyag képzése történt.

Egy esetben észleltük a *sigmabél sérülését*, amelyet tehermentesítő colosotoma felhelyezésével oldottunk meg.

Műtét utáni lázas állapot

Öt betegnél észleltünk közvetlenül a műtéti utáni napokban lázat, 3 esetben vizeletfertőzés állt a háttérben. Minden lázas beteg jól reagált a kombinált

antibiotikus kezelésre. Egy esetben alakult ki kismencedei tályog, amely konzervatív kezelés és hasfali punkció után rendeződött.

Sipolyképződés

Két esetben alakult ki a korai műtét utáni időszakban húgyhólyag-hüvely sipoly. Egy esetben a képzett orthotopikus hólyag és hüvely között alakult ki a fistula, amely a 10. műtét utáni napon spontán záródott.

Egy esetben, a hólyagsérülés miatt képzett psoas-hólyagba ültetett egyik húgyvezeték és a hüvely között lépett fel sipoly, elhalás következtében. Ezt orthotopikus hólyagképzéssel oldottuk meg egy második műtét során. Ez a beteg a primér műtétet követően 11 évvel halt meg recidíva következtében. Egy beteg esetében húgyhólyag-hüvely sipoly alakult ki a primer műtétet követően 2 hónappal. Első lépésként suprapubicus katétert helyeztünk be 4 hónapig, amely idő alatt húgyvezeték-szűkület alakult ki. Ezt egy újabb műtét során, vékonybél-depozítummal oldottuk meg.

Nyirokciszta és nyiroködéma

Nyirokciszta 2 betegben alakult ki, egy esetben következményes, egyoldali alsó végtagi nyiroködémával. Ennél a betegnél kombinált antibiotikus kezelés és nyirokciszta-lebocsátás is történt.

A másik esetben a nyirokciszta részleges bélelzáródás következménye volt, ezért átmeneti colostoma került felhelyezésre.

Folyamatosan jelenlévő, közepes fokú alsó végtagi nyiroködéma 2 esetben jelentkezett, az egyiket a kiújult kismedencei tumor okozta. A másik esetben a korai műtét utáni időszakban keletkezett kismedencei tályog szerepelhetett az oki tényezők között.

Súlyos fokú, egyoldali alsó végtagi nyiroködéma egy esetben fordult elő. Ennél a betegnél anterior supralevator kismedencei exenteráció történt, orthotopikus hólyagképzéssel.

Csökkent vizelési inger

A műtét következtében 9 esetben észleltünk csökkent vizelési ingert.

A legtöbb beteg esetében fokozott hasprés volt szükséges a vizelés megindításához, vagy a hólyag teljes kiürítéséhez, 2 esetben kellett a beteget önkatéterezésre megtanítani. Két betegnél kellett 5 hónapig suprapubicus katétert alkalmazni.

Vizelet inkontinencia

Hat esetben észleltünk éjszakai vizeletelfolyást (túlfolyásos inkontinenciát), egy esetben pedig késztetéses inkontinenciát.

Peroneus idegbénulás

Három esetben a laterálisan kiterjesztett parametrectomia után egyoldali bénulást észleltünk, amely egy betegnél konzervatív kezelésre rendeződött. Egy esetben 10 hónapig tartó alsó végtagi fájdalom lépett fel, egy betegnél pedig végleges (részleges) peroneus idegbénulás alakult ki, járási nehezítettséggel.

Artéria trombózis

Egy esetben a műtét alatt keletkezett, jobb oldali arteria iliaca externa sérülés következtében, arteria femoralis trombózis lépett fel, amely miatt azonnali embolectomia történt az arteria poplitea magasságáig. A beteg maradéktünet nélkül gyógyult. Egy esetben a posztoperatív 2. napon, a laterálisan kiterjesztett parametrectomia oldalán arteria femoralis trombózis jelentkezett, amely a sikeres embolectomia után oldódott.

Húgyvezeték szűkülete és elzáródása

Egy betegnél, aki elülső supralelevator exenteráción, orthotopikus (Budapest-pouch) hólyagképzésen és sigmabél reszekción esett át, egyoldali alsó végtagi nyiroködéma és hydronephrosis keletkezett, következményes vesefunkció-csökkenéssel, a húgyvezeték megtöretése miatt. Ebben az esetben tartós percutan nephrostoma került behelyezésre. Három esetben psoas-hólyag képzést követően

észleltünk húgyvezeték- elzáródást, vesemedence-tágulatot és hydronephrosist. Két betegnél percutan nephrostoma behelyezése, egy esetben pedig dialízis is szükségessé vált. Később mindhárom esetben sikeres vékonybél-interpozitum beültetést végeztük a lezárt húgyvezeték helyére.

A kiújult esetekben minden alkalommal észleltünk húgyvezeték elzáródást, annak minden következményével.

Közepes fokú húgyvezeték-tágulatot egy esetben észleltük a műtét után 8 évvel, de beavatkozásra nem volt szükség.

Bélelzáródás

A posztoperatív szakban fellépő bélelzáródás miatt egy beteg halálozott el. Paralitikus bélelzáródás 3 betegnél lépett fel. Egy esetben 4 héttel a primer beavatkozást követően kényszerültünk műtéti beavatkozásra. Egy alkalommal a hatodik műtéti nap után jelentkező paralitikus ileus spontán oldódott, egy esetben pedig 8 évvel az elsődleges beavatkozást követően jelentkező ileust kezeltük konzervatív módon.

Egyéb szövődmények

Egy beteg esetében 2 hónappal az első műtétet követően, húgyhólyag-kövességet igazoltunk, amely miatt hólyagmegnyitást végeztünk és a követ eltávolítottuk. A vizeletelvezetést átmenetileg

Bricker-hólyag képzésével oldottuk meg. Három hónappal később a kirekesztett ileumkacsba szájaztatott húgyvezetékeket a hólyagba ültettük.

Egy esetben - átmeneti jelleggel - percutan transrenalis drain került behelyezésre, a húgyvezeték sínéző szondák kicsúszása miatt. Egy betegnél észleltünk vérzést a végbélből, amelynek oka nodus haemorrhoidalis volt. Ugyanezen esetben a végbél záróizomzatának elégtelensége is kialakult. Egy betegnél hasfali sérv miatti rekonstrukciót végeztünk, egy esetben pedig alsó végtagi mélyvénás trombózis miatti kezelésre volt szükség.

Megbeszélés

Tanulmányom célja volt az exenteratív sebészeti elemek - húgyhólyag/húgyvezeték reszekciója és bélsebészeti beavatkozások - alkalmazhatóságának vizsgálata a standard radikális méheltávolítás és a lateralisán kiterjesztett parametrectomia esetén, azokkal kombináltan. Az eljárások radikálisak és esetenként súlyos, maradandó szövődmények kockázatával járhatnak, ezért csak gondos mérlegelést követően alkalmazhatók, amennyiben jobb életminőség várható a kedvezőbb gyógyulási eredmények elérése mellett.

Beteganyagunkban egy esetben következett be szövődmény miatti halálozás. Az említett beteg bevezető 2 ciklus CMVB kemoterápiát kapott, majd standard radikális méheltávolításon, részleges

hólyagfal-reszekción, majd a műtét után teljes széria sugárkezelésen esett át. Két hónappal a sugárkezelés befejeztével a húgyvezeték szűkülete, és következményes hólyagfal-elhalás keletkezett, amely miatt kétoldali percutan nephrostoma behelyezése történt. Négy hónappal később szeptikus hashártyagyulladás és vékonybél-elzáródás alakult ki. Emiatt vékonybél-reszekció történt, majd a beteg ezt követően elhalálozott.

További - magas kockázatú - esetekben is történt műtét utáni külső sugárkezelés (nagy méretű tumor, nem kielégítő sebészi szél). Ezek közül 2 beteg halálozott el daganatkiújulás következtében, egy esetben pedig agyvérzés okozta a beteg halálát egy évvel a primer műtétet követően.

Mindezek alapján az a véleményünk, hogy ilyen kiterjesztett műtétet követő sugárkezelés esetén sokkal nagyobb a szövődmény kockázata és az életminőséget csökkentő hatás, mint a várható haszon, ezért ilyen esetekben nem javasolunk sugárkezelést. A sugárkezelés hatástalanságának oka nagy valószínűséggel az operált területek devitalizációjára és rossz oxigenizációjára vezethető vissza. Hasonló következtetés vonható le a kemoterápiás kezelésekkel kapcsolatban is.

Anyagunkban a csökkent vizelési képesség, valamint a következményes túlfolyásos és urge inkontinencia volt a leggyakoribb szövődmény. Az eredmény nem volt

meglepő a standard radikális méheltávolítások után észlelt hasonló eredményekkel összehasonlítva.

A nyiroködéma, -ciszta és peroneus idegbénulás nem tartozott a gyakori szövődmények közé.

Műtét közben észlelt arteria femoralis trombózis egy esetben jelentkezett, az arteria iliaca externa sérülését követően.

Kevés esetben, de észleltünk paralitikus bélelzáródást, amelyek általában konzervatív kezelésekre oldódtak.

Egy esetben került sor sebészi feltárássra bélelzáródás miatt, illetve egy betegnél 8 évvel a primer műtétet követően alakult ki a bélhűdéses kórkép.

A legtöbb szövődmény a beavatkozások során alkalmazott exenteratív műtéti elemek kapcsán jelentkezett (például a húgyvezeték szűkülete, elzáródása, következményes hydronephrosis és hólyag-hüvely sipoly). A húgyvezeték szűkületének kockázata fokozott a psoas-hólyag képzések során, elsősorban a húgyvezeték és hólyag közötti anasztomózis csökkent vérellátása miatt. Ezért is fontos a szoros nyomkövetés, (képalkotó vizsgálatok végzése és a veseműködés ellenőrzése) a műtéteket követően, legalább 3 havonta. A konzervatív kezelési lehetőségek száma és hatékonysága csekély, az optimális megoldásnak az úgynevezett Budapest-pouch (orthotopikus hólyagképzés) tűnik. Ha a fent említett

húgyvezeték-eltéréseket észleljük, mindenképpen fontos az esetleges daganatkiújulás kizárása.

Kohorsz tanulmányukban a sipolyok kialakulásának kockázata 6,7% volt, amely magasabb, mint a standard radikális műtétek esetében. A magasabb arányt a hólyagon végzett sebészi beavatkozások kockázatai eredményezik. A korábbi tanulmányokban a radikális méheltávolításokat követően, a húgyvezeték-hüvely közötti sipolyképződés aránya 5-10% között változott, jelen tanulmányunkban már csak 1% alatti arányt észleltünk. A sipolyok egy része spontán záródik, de bizonyos esetekben tartós katéter behelyezése, vékonybél-interpozitum beültetése, vagy egyéb vizeletelvezetési eljárás alkalmazása válhat szükségessé.

A beteganyagunkon végzett vastagbél-műtétek mind szövődménymentesen voltak.

Az anterior terjedést mutató vagy a hólyag izomfalát infiltráló, de a nyálkahártyát nem érintő (pTIIIB), vagy parametrium inváziót nem mutató daganatos esetek 50%-a egyedüli műtéttel is kuratív eséllyel kezelhető, az adjuváns kezelés szükségessége nélkül (5 éves túlélés kb. 50%).

Hasonló eredmény nem ismert a csak irradiáción, vagy kemoterápiával kombinált sugárkezelésen átesett betegek esetében, mivel a sugárkezelés kezdetekor a fent említett patológiai stádiumok és mikroszkópos tumorterjedés lényegében nem diagnosztizálhatók a

tervezett kezelés előtt. Mindezek miatt eredményeink a lokálisan előrehaladott, kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesített betegek túlélési adataival csak igen korlátozott mértékben hasonlíthatóak össze.

A betegek kevesebb, mint egyharmada volt nyirokcsomó-áttétes eset, s ezek mindegyikében negatívak voltak a paraaortálisan nyirokcsomók. A kismedencei nyirokcsomó-áttét negatív kórjóslati tényezőnek tűnik. (46 vs 31,2% DOD), ellentétben a tumor differenciáltságával, szövettani típusával, a méhnyálkahártya érintettségével, amely nem tűnik ebben a csoportban a túlélés szempontjából jelentős tényezőnek, mint ahogy a parametrium érintettsége sem.

A posterior daganatos propagációt mutató 3 eset nem elegendő korrekt végső konklúzió levonására.

Tanulmányukban a kiújulási arány 50% körüli, amelyek többsége az első két évben történt, de a késői, 5-10 év utáni recidíva sem ritka.

A hasonló esetekkel, eljárásokkal foglalkozó tanulmányok hiánya miatt nehéz az összehasonlítás más intézetek eredményeivel. A rendelkezésre álló közleményekben vitatják az exenteratív elemek alkalmazhatóságát a lokálisan előrehaladott méhnyakrákok sebészi kezelésében.

Megjegyzendő, hogy a fent említett daganatos esetek egyike sem sorolható a klasszikus IV/A stádiumba a nyálkahártyák intaktsága miatt.

A Piver V. típusú radikális méheltávolítás definíciója eltér a kismedencei exenteráció meghatározásától, bár az irodalom e tekintetben ellentmondásos. Az eredeti mellső kismedencei exenteráció a radikális húgyhólyag-, méh- és hüvelyeltávolítást foglalja magába. A hátsó kismedencei exenteráció a rectum abdominoperinealis eltávolítását a sigmabél reszekcióját, valamint a hüvely és a méh radikális eltávolítását jelenti. A két beavatkozás együttesen a totál kismedencei exenterációt jelenti.

A mélyen elhelyezett végbél-anasztomózis és az orthotopikus hólyagképzés bevezetése, a korábban említett kismedencei exenteráció radikalitását csökkentette, a hólyag, a végbél és a hüvely egy részének konzerválásával. Mindezeket figyelembe véve a sigmabél reszekciója, anasztomózissal és radikális méheltávolítással kombinálva a hátsó kismedencei exenteráció kategóriájába tartozik, míg a húgyhólyag részleges és/vagy a húgyvezeték csatorna reszekciója, radikális méheltávolítással kombinálva a mellső exenteráció kategóriájába tartozik.

Manapság a legtöbb szerző a radikális méheltávolítás lehetőségét elveti, ha a méhnyakrák a húgyhólyag, végbél vagy a környező szervek kötőszöveti elemeire terjed, s a kemoterápiával kombinált sugárkezelést preferálják. Ez a kezelési modalitás pszichés szempontból igen romboló hatású lehet: a betegek csalódottak a sikertelen sebészi beavatkozás miatt,

és félnek a sugárkezelés és kemoterápia ismert mellékhatásaitól. Mindezek elkerülhetőek lehetnek a tanulmányban részletezett radikális méheltávolítás Piver V típusával, ha képesek vagyunk a megfelelő sebészi szélek és radikalitás biztosítására az eljárás során.

A parametrium nem csak a közvetlen tumoros propagáció helye, útja, hanem a nyirokcsomó-áttétek képződésének egyik gyakori anatómiai lokalizációja is. Tanulmányunkban a parametrium érintettség nem tartozott a negatív prognosztikus faktorok közé, így a laterálisan kiterjesztett parametrectomia, mint beavatkozás nem volt hatással a túlélési mutatókra a pTIIIB stádiumokban.

Tanulmányunk gyenge pontja a retrospektív jelleg és a betegcsoport igen heterogén volta.

Bár a beteganyagunk heterogén, és az összehasonlító túlélési analízisek csökkent értékűek, de úgy tűnik, hogy a radikális méheltávolítás Piver V. típusa egy alkalmazható eljárás a helyileg előrehaladott méhnyakrákok sebészi kezelésére, megfelelő túlélést és életminőséget biztosítva, kevesebb hosszútávú mellékhatással, szemben az egyéb kezelési modalitásokkal.

Az a tény, hogy az extracervicalis terjedés beteganyagunkban is a hólyag felé történt leggyakrabban, alátámasztja a Höckel és mtsai. által hangsúlyozott ún. kompartment-elméletet, amely a

fejlődéstanilag azonos elemekből származó szövetek felé való daganatterjedés lehetőségét tételezi fel.

Eredmények összegzése

1. Tanulmányom adatai alapján igazoltuk a standard radikális hysterectomiával vagy LEP-műtéttel kombináltan végezhető hólyag-, ureter- és rectumreszekciók alkalmazhatóságát helyileg előrehaladott méhnyakrák bizonyos eseteiben.

2. A kiterjesztett műtétek esetében a mortalitási arány alacsony volt. Betegeink közül egy pácienszt vesztítettünk el szövődmény (hólyagfali necrosis) miatt. A komplikáció kialakulásához nagy valószínűséggel hozzájárult a műtét után alkalmazott sugárkezelés is.

3. Beteganyagunkban a műtéteket követően leggyakrabban a vizeletürítési zavarok (túlfolyásos és késztetéses inkontinencia) fordultak elő, amely megegyezik a radikális méheltávolítások szövődményeit feldolgozó irodalomban foglaltakkal.

4. A húgyútakat érintő szövődmények (ureter szűkület, következményes pyelectasia és hydronephrosis, vesico-vaginalis sipoly) leginkább a részleges exenteráción átesett betegeknél voltak gyakoriak. A húgyvezeték stricturája leginkább a psoas-hólyag képzése során fordulhat elő, az anasztomózis környékének károsodott vérrellátása miatt. Ezek a kockázatok a műtét utáni ellenőrző vizsgálatok szerepét hangsúlyozzák, hogy az ureter tágulata és a következményes hydronephrosis kialakulása megelőzhető legyen. Ezekben az esetekben egyébként - mivel konzervatív eljárások általában nem vezetnek eredményre - az orthotopicus hólyagképzés a megfelelő kezelési módszer.

5. Psoas-hólyag képzését követően a vesico-vaginalis fistula kialakulásának esélyével is számolni kell. Ilyen esetekben - amennyiben a sipoly spontán nem

záródik - vizeletelterelés illetve uretero-ileocystostomia a megoldás.

6. A mellfelé terjedő daganatok 50%-ában csak a hólyagfal volt érintett (a nyálkahártya daganatos beszűrtsége nélkül). Tanulmányunkban igazoltuk, hogy ezek az esetek hatékonyan kezelhetők sebészi eljárásokkal - 50%-os túlélés érhető el. Más szerzők ilyen esetekben a kemoirradiáció mellett foglalnak állást, de rosszabb túlélési arányról számolnak be.

7. Beteganyagunkban a kiújulások többsége helyileg következett be, többségében az első 2 évben, de a késői kiújulás sem volt ritka. Ez a hosszútávú követés jelentőségét hangsúlyozza.

8. A parametrium daganatos érintettsége beteganyagunk elemzése során nem bizonyult kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek.

9. Bár tanulmányunk retrospektív vizsgálat volt, viszonylag heterogén betegcsoporttal, az adatok alapján megállapítható, hogy a helyileg előrehaladott méhnyakrák bizonyos eseteiben a munkacsoportunk által alkalmazott sebészi eljárások hatékony alternatívát jelentenek a kemoirradiációval szemben.

10. Adataink alapján úgy tűnik, hogy a neoadjuváns kemoterápia alkalmazása nem jár előnnyel ebben a betegcsoportban.

Táblázatok

I	Egyszerű hysterectomia
II	<ul style="list-style-type: none"> - Módosított radikális hysterectomia - Ureterek kipreparálása a hólyagba való beszájadzásig - A ligamentum sacrouterinum proximalis részének eltávolítása - A ligamentum cardinale medialis felének eltávolítása - 1-2 cm-es hüvelygallér eltávolítása
III	<ul style="list-style-type: none"> - Radikális hysterectomia - A ligamentum sacrouterinum eltávolítása - amennyire csak lehetséges - Teljes parametrium eltávolítása - A hüvely felső harmadának eltávolítása
IV	<ul style="list-style-type: none"> - Kiterjesztett radikális hysterectomia - Megegyezik a III. szintű radikalitással, de a hüvely $\frac{3}{4}$-e és a paravaginalis szövet is eltávolításra kerül
V	<ul style="list-style-type: none"> - Részleges exenteráció - A húgyvezeték végső szakasza, és/vagy a hólyag és/vagy a rectum egy része is eltávolításra kerül a méhhez és a parametriummal együtt (supralevator)
II-V	<ul style="list-style-type: none"> - A radikális méheltávolítással együtt szisztematikus kétoldali kismedencei lymphadenectomia is végzendő - A kürtök és a petefészkek eltávolítása nem kötelező része a beavatkozásoknak

1. táblázat: Az EORTC-GCG osztályozása

A	<p>Extrafascialis hysterectomia A húgyvezetékek látótérbe hozása/tapintása az ureter csatorna kiperarálása nélkül <1cm hüvelygallér eltávolítása</p>
B	<p>Húgyvezetékek kiperarálása A sacrouterin és cardinalis szalagok részleges eltávolítása A paracervix átvágása az uretercsatorna magasságában Legalább 1 cm-es hüvelymandzetta eltávolítása B1: a lateralis paracervicalis nyirokcsomók eltávolítása nélkül B2: a lateralis paracervicalis nyirokcsomók eltávolításával</p>
C	<p>Az ureterek teljes mértékben mobilizálásra kerülnek A lig. sacrouterinum átvágása a rectum szintjében A ligamentum vesicouterinum átvágása a hólyag szintjében A paracervix teljes átvágása 1,5-2cm-es hüvelygallér eltávolítása a paracolpiummal együtt C1: az autonóm idegrostok megőrzése C2: az autonóm idegrostok megőrzése nélkül</p>
D	<p>D1: Az egész paracervix reszekciója a medencefalig a hypogastricus erekkel együtt D2: D1 műtét, kiegészítve a fascia és az izomstruktúrák eltávolításával</p>

2. táblázat: Radikális méheltávolítás Querleu és Morrow-szerinti beosztása (Megjegyzés: minden beavatkozás esetén a lymphadenectomia szintje és radikalitása is rögzítésre kerül)

3. táblázat: A Piver 5-szerint kiterjesztett radikális méheltávolítások javallatai

Javallatok	Betegszám
Daganatterjedés a vesicovaginalis septumra, a perivesicalis kötőszövetre (de nem a hólyag nyálkahártyájára) a parametrium érintettségével vagy a hüvely felső harmadának érintettségével vagy anélkül	4
A hólyag izomzatának (detrusor) daganatos beszűrtsége a hólyagnyálkahártya érintettsége nélkül, és a parametrium vagy a hüvely felső harmada érintettségével vagy anélkül (3 esetben az ureter csatorna, illetve 1 esetben az ileum is érintett volt)	6
Az ureter csatorna érintettsége a hólyag beszűrtsége nélkül, a parametrium vagy a hüvely felső haramada érintettségével vagy anélkül	8
A Douglas-peritoneumra és a parametriumra való terjedés	1
A Douglas-üreg és a rectum endometriosisa	1
Intraoperatív sérülés (2 esetben hólyag, 1 esetben colon)	3
Klinikailag (makroszkóposan) gyanús, de szövettani vizsgálattal negatív elváltozás	23

4. táblázat: Bevatkozások típusai és megoszlása a 45 beteg esetében

RH típusa	További beavatkozás	Betegszám
Kétoldali standard RH		
	Hólyag reszekció	3
	Hólyag reszekció a hólyag megnyitása nélkül	1
	Hólyag és ureter reszekció, psoas hólyag készítésével	8
	Hólyag és ureter reszekció, psoas hólyag készítésével és PAO LAD	1
	ASLPE és Bricker-hólyag ésPAO LAD	1
	ASLPE és Budapest-pouch	5
	Rectum reszekció Dixon-szerint	2
Standard RH + LEP		
	Hólyag és ureter reszekció, psoas hólyag és PAO LAD	8
	Hólyag és ureter reszekció, psoas hólyag	4
	Hólyag reszekció	2
	Hólyag reszekció és PAO LAD	3
	ASLPE és Bricker-hólyag	1
	ASLPE és Budapest-pouch és PAO LAD	1
	TSLPE with Budapest pouch and Dixon	1
Kétoldali LEP		
	Hólyag és ureter reszekció és psoas hólyag	1
	Hólyag és ureter reszekció, psoas hólyag PAO LAD és loop colostomia	1
	Hólyagreszekció és kétoldali ureter implantáció, sigma és ileum reszekció	1
	Ureter reszekció és anasztomózis	1

sRH: standard radikális hysterectomia

ASLPE: elülső supralevator kismedencei exenteráció

TSLPE: teljes supralevator kismedencei exenteráció

PAO LAD: paraaortikus lymphadenectomia

LEP: lateralisán kiterjesztett parametrectomia

5.Táblázat: Műtéti és posztoperatív szövődmények (rövidítéseket l.d. az előző táblázatnál)

	kétoldali sRH			egy-/kétoldali LEP		
	ASLPE	psoas- hólyag	hólyagfal reszekció	ASLPE	psoas- hólyag	hólyagfal reszekció
Láz	1	3			1	
Tályog/szepszis			1		1	
Nyirokciszta					2	
Nyiroködéma				1	2	1
Arteria fem. trombózis						1
Arteria iliaca ext. trombózis					1	
Mélyvénás trombózis	1					
Hólyagürítési zavar		2	2	1	3	1
Vizelet inkontinencia	2	2			2	1
Ureter szűkülete/ elzáródása		1		1	2	
Vesico- vaginalis sipoly	1	1			1	
Hólyagfal- elhalás			1			
Ileus			1		2	1
Nervus peroneus bénulása		1			1	1
Ureter katéter kicsúszása					1	0
Hólyagkő						1
Hasfali sérv						1

Saját közlemények

Angol nyelvű közlemények

1. **Németh M**, Langmár Z, Babarczi E, Pálfalvi L, Ungár L, Bősze P: Classical type V radical hysterectomy as primary treatment for locally advanced and recurrent cervical carcinoma: a single institutional experience. Eur J Gynecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0.614**

2. Langmár Z, **Németh M**, Babarczi E, Siklós P, Pálfalvi L, Ungár L, Bősze P: Additional data to the pelvic and paraaortic lymph node involvement in pathologically staged T1 and T2 adenocarcinoma of the endometrium. Eur J Gynecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0.614**

3. Mátrai Z, Langmár Z, Péter I, Szabó E, Rényi-Vámos F, Bartal A, Orosz Zs, **Németh M**, Tóth L: Granular cell tumour of the breast: Case series. European J. Gynecologic Oncology, 2010, 31(6):636-640. **IF: 0.614**

4. **Németh M**, Langmár Z, Vleskó G, Király M, Bősze P: HE4 - a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma. Eur J Gynecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0.614**

Magyar nyelvű közlemények

1. Langmár Z, **Németh M**: A HE4 szérumbiomarkert jelző szerepe a petefészekrák diagnosztikájában. Nőgyógy Onkol, 2011 (közlésre elfogadva)

2. Langmár Z, **Németh M**: A seropapillaris méhtestrák kezelése. Orv Hetil, 2011 (közlésre elfogadva)

3. Langmár Z, **Németh M**: Az IA stádiumú méhnyakrák kezelése. Orv Hetil, 2011 (közlésre elküldve)

4. **Németh M**, Langmár Z: A méhnyakrák sebészi kezelése I. - alapelvek és minőségbiztosítás. Orv Hetil, 2011 (közlésre elküldve)

5.Langmár Z, Vleskó G, **Németh M**: A policisztás petefészek szindróma klinikuma. Csaláadorvosi Fórum, 2010, 7-8:30-33.

6.Langmár Z, **Németh M**: Hozzászólás a női termékenység megőrzésének témaköréhez. Orv Hetil, 2010, 35:1434.

7.Bősze P, **Németh M**, Langmár Z, Siklós P: Méhtestrák - a nyirokcsomók eltávolításának kérdése. Nőgyógyászati Onkológia, 2010, 15(1), 13-18.

8.Langmár Z, **Németh M**: A méhnyakrák klinikuma. Hippocrates, 2009, 2, 48-49.

9.Langmár Z, Börzsönyi B, **Németh M**: A női vizelettartási zavarok diagnosztikája és kezelése. Hippocrates, 2009, 2, 50-51.

10.Langmár Z, **Németh M**: A szisztematikus kismedenci lymphadenectomia jelentősége korai stádiumú endometriumcarcinoma esetén. Orv Hetil, 2009, 44:2045.

11.Langmár Z, **Németh M**: Paclitaxel fázis II vizsgálata sebészileg vagy irradiációval nem kezelhető kiújult, áttétes vagy helyileg előrehaladott vulvarák esetében. Orv Hetil, 2009, 48:2205-6.

12.Langmár Z, **Németh M**: A petefészek másodlagos daganatai. Gyakoriság, eredet és jellemzők. Orv Hetil, 2009, 50:2287.

Könyvfejezetek

1.Langmár Z, **Németh M**: A méhnyak daganatai. In: Tulassay Zs. (szerk.). Onkológia. Semmelweis Egyetem, 2011 (nyomdában)

2.Langmár Z, **Németh M**, Bánhidly F: A méhtest rosszindulatú daganatai. In: Tulassay Zs. (szerk.). Onkológia. Semmelweis Kiadó, 2011 (nyomdában)

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm *Bódis József* professzornak, a PTE rektorának és az Egészségtudományi Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra PhD-tanulmányok folytatását.

Hálás vagyok *Ungár László* professzornak, aki 17 éve közvetlen munkatársam, vezetőként és mentoromként lehetővé tette számomra, hogy nőgyógyászati onkológiával foglalkozzam.

Hálás vagyok *Siklós Pál* és *Pálfalvi László* főorvosoknak, akik minden támogatást biztosítottak orvosi pályámon.

Hálával tartozom *Bősze Péter* professzornak, akinek segítségével nélkül nem juthattam volna PhD-tanulmányaim végére, személyes barátsága, segítőkészsége sokat jelentett.

Köszönöm témavezetőmnek, *Orosz Zsoltnak*, hogy értékes segítséget nyújtott tanulmányaim során.

Köszönöm barátomnak, *Langmár Zoltánnak*, hogy a tudományos munkámban kitartó szorgalommal segített, nélküle nem érhettem volna el céljaimat.

Orvosi munkám során nagy segítséget nyújtottak kollégáim, *Somogyi Károly* és *Deák Mihály*, nekik is hálás vagyok.

Őszintén köszönöm *Szüleimnek*, hogy mindig, minden nehézségben melletttem álltak.