

**Regionális nyirokcsomók daganatos
érintettségének vizsgálata patológiai T1
és T2 stádiumú méhtestrákok esetében**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Langmár Zoltán

**Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Doktori Iskola**

2011.

**Doktori Iskola vezetője:
Dr. Bódis József egyetemi tanár**

**Programvezető:
Dr. Bódis József egyetemi tanár**

**Témavezetők:
Dr. Bódis József egyetemi tanár
Dr. Orosz Zsolt főorvos**

**Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Pécs**

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés

- 1.1. Nyirokcsomó-mintavétel szerepe a méhtestrák kezelésében
- 1.2. Órszemnyirokcsomó vizsgálata
- 1.3. A műtét előtti és alatti diagnosztika korlátai
- 1.4. A nyirokcsomóáttétek keletkezése és elhelyezkedése méhtestrákban
- 1.5. A "nyirokcsomószám" kérdése
- 1.6. A nyirokcsomóáttétek előfordulásának gyakorisága
- 1.7. A nyirokcsomóeltávolítás klinikai jelentősége méhtestrák esetében
- 1.8. A lymphadenectomia javallatai
- 1.9. A nyirokcsomó-disszekció szövődményei
- 1.10. Minimálisan invazív műtéti eljárások szerepe a méhtestrák sebészi kezelésében
- 1.11. Sugárkezelés szerepe a korai stádiumú méhtestrák kezelésében

2. Célkitűzések

3. Beteganyag és módszer

4. Eredmények

5. Megbeszélés

6. Tudományos eredmények összegzése

7. Rövidítések jegyzéke

8. Irodalomjegyzék

9. Saját közlemények és előadások jegyzéke

10. Táblázatok és ábrák

11. Műtéti képek

12. Köszönetnyilvánítás

1. Bevezetés

A nyirokcsomóáttétek jelenléte az egyik legfontosabb kórjóslati tényező számos rosszindulatú daganatnál, így a méhtest adenocarcinómája esetén is. Az endometrium carcinoma gyakran csak mikroszkópikus méretű nyirokcsomóáttéteket ad, amelyek a jelenleg rendelkezésünkre álló legmodernebb képalkotó eljárásokkal sem ismerhetők fel. A nyirokcsomóáttéteket biztonsággal csak a sebészi eltávolítást követő kórszövettani vizsgálat igazolhatja vagy zárhatja ki. Részben ez a felismerés vezetett ahhoz, hogy a méhtestrák sebészi stádiummegállapításának protokoll szerinti részévé vált a lymphadenectomia is, bár ennek pontos gyakorlata, illetve annak radikalitása országonként és iskolánként is eltérő maradt. A nyirokcsomó-disszekció során nyert információk jelentőségét támasztja alá az a tény is, hogy a definitív műtét előtt jól differenciáltnak (G1) véleményezett méhtestrákok mintegy 20%-át a végleges patológiai leírásban rosszul differenciáltnak minősítik, amely esetekben sokkal nagyobb a nyirokcsomóáttétek kockázata és ezzel együtt lényegesen rosszabb a betegség kórjósolata is. A méhtestrák esetében változatlan az a törekvés, hogy a betegeket a definitív műtét előtt és/vagy alatt meghatározott kórjóslati tényezők alapján kockázati csoportokba soroljuk. Ennek ismeretében dönthető el a lymphadenectomia illetve az adjuváns kezelések szükségessége, amelyek ellentmondásos területét képezik a korai méhtestrák kezelési gyakorlatának. Bár ez sürgetően szükségszerű lenne, prospektív, nagyszámú beteg kezelését értékelő vizsgálatokat ebben a témakörben még nem folytattak, így csak retrospektív tanulmányok értékeléseire támaszkodhatunk, amelyek korlátai jól ismertek.

1.1. Nyirokcsomó-mintavétel szerepe a méhtestrák kezelésében

Napjainkra már bizonyítottá vált, hogy az egyszerű nyirokcsomó-mintavétel (sampling) a nyirokcsomóáttétek felismerésére nem alkalmas, mivel hibalehetősége elfogadhatatlanul nagy [7,8,10,20].

Elviekben a mintavétel során a megnagyobbodott nyirokcsomókat kell felkeresni, ám azok sok esetben nem áttétesek, vagyis reaktív folyamatokat jeleznek. A mikroszkópikus áttétek vonatkozásában a véletlenszerűen eltávolított nyirokcsomó vizsgálata csak akkor nyújt értékelhető információt, ha abban áttét igazolható. A negatív mintavételi eredmény tehát nem zárja ki a nyirokcsomóáttétek lehetőségét [20,22].

Arról, hogy valóban van-e nyirokcsomóáttét, csak a nyirokcsomók teljes, szisztematikus eltávolításával és azok kórszövettani vizsgálatával győződhetünk meg [10]. Az egyszerű nyirokcsomó-mintavétel (sampling) a betegek gyógyulását illetve túlélését nem javítja, erről egyetlen vizsgálat sem számolt be. A kezelési gyakorlat azonban igen eltérő és ez megmutatkozik a lymphadenectomia radikalitásában is. Egyesek továbbra is csak a megnagyobbodott nyirokcsomókat távolítják el, míg más szerzők véletlenszerűen vesznek biopsziát a kismedence és paraaortikus régió nyirokcsomóiból [1,13,23,25].

1.2. Órszemnyirokcsomó vizsgálata

Méhtestetrák esetén az önmagukban alkalmazott festési eljárásokat megbízhatatlannak találták az órszemnyirokcsomó felkeresésére [10,42]. A felismerési arányt 0-100% között adták meg, tehát elfogadhatatlanul tág határok között váltakozik. Ezért - más rosszindulatú daganatokhoz hasonlóan - többnyire az izotópos (^{99m}Tc-kolloid) módszert alkalmazzák, általában valamilyen festési eljárással kombinálva (kettős jelöléses módszer). Így jelentősen növelhető a sentinel nyirokcsomó felismerési aránya (detektálási ráta) [2,29,41-43].

A jelölő anyag befecskendezésének helye is különböző lehet: egyesek a méhnyakba, mások a méhnyálkahártyába (illetve az alá) adják, hysteroscopia során, sokan pedig a méh hashártyaborítéka (serosa) alá fecskendezik laparotomia vagy laparoscopia kapcsán [21,42].

Az irodalmi adatok alapján méhtestetrákban az órszemnyirokcsomók az esetek 45-100%-ában kereshetők fel. A vizsgálóeljárás érzékenysége 63-100%, negatív prediktív értéke pedig 75-95% között van. A jelentős szórások hátterében nagy valószínűséggel az alkalmazott módszerek sokfélesége áll (főleg az injektálás helyét illetően) [10,21,41,42].

Egy újabb tanulmányban a laparotomia során a méhkürtöket kapsokkal zárták le, majd az izotópot a méhfal közepébe, három helyre fecskendezték, közvetlenül a serosa alá. Egy bizonyos idő (10-15perc) elteltével ugyanezekre a helyekre egy-egy milliliternyi kék festéket (patent blue) is beadtak, majd feltárták a kismedencei és a paraaortikus nyirokszövetet. Az órszemnyirokcsomót részben szabad szemmel, részben gamma szondával keresték fel [10].

Altgassen és mtsai. egy újabb vizsgálatban 8 helyen fecskendezték be a kék festéket, és ezzel a módszerrel a

sentinel nyirokcsomókat az esetek 92%-ában biztonsággal meg is találták [4].

Az őrszemnyirokcsomók az a. és v. iliaca és/vagy a fő erek (aorta, vena cava) mentén helyezkednek el (közel 50%-ban az a. mesenterica inferior felett). Az obturator idegek környékén viszonylag ritkán található sentinel nyirokcsomó [21,41,42].

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján elmondható, hogy a módszer szerepe és jelentősége méhtestrák esetében még nem tisztázott pontosan, ezért alkalmazása csak prospektív, ellenőrzött klinikai vizsgálatok keretei között javasolható [10,42]. Nagyon valószínű azonban, hogy a standardizálást követően komoly szerepe lesz az endometrium carcinoma stádiummegállapításában.

Khoury-Collado és Abu-Rustum a méhnyakba és a méhtestbe (serosa alá) együttesen injektált jelölőanyag (izotóp és festék) alkalmazásakor igazolták a legmagasabb detektálási arányt, így a jövőben valószínűleg ez a módszer lesz leginkább alkalmazható [29]. A méhtest nyirokelvezetése - más szervekkel, pl. az emlővel ellentétben - sokkal kevésbé kiszámítható, és egyelőre számos ellentétes vélemény van a radioaktív izotóp illetve festék javasolt beadási helyére (subendometrialis, subserosus stb.) vonatkozólag is. Nincsen teljes egyetértés a mikrometasztázisok, illetve a nyirokcsomókban észlelt izolált daganatsejtek klinikai relevanciájának megítélésében sem, akárcsak az emlőrák esetében [21].

Valószínű, hogy a sentinel nyirokcsomó biopsziája csak a lymphadenectomia szerepének pontos megítélése után kerülhet be a klinikai gyakorlatba, nagyszámú beteget felölelő klinikai vizsgálatok eredményeinek értékelését követően [2,10,42].

1.3. A műtét előtti és alatti diagnosztika korlátai

A szerzők többsége meghatározó jelentőséget tulajdonít mind a definitív műtét előtti, mind a műtét alatti szövettani vizsgálat eredményének, nemcsak a malignitás és a szövettani típus megállapítása, hanem a daganat differenciáltsága (grade) és a méhfal-invázió mértékének meghatározása miatt. Úgy vélik, hogy elsősorban ezek ismeretében lehet nyilatkozni a lymphadenectomia szükségességéről [8-10,27]. Számos tanulmányban igazolták azonban, hogy a műtét előtt jól differenciáltnak minősített daganatok végleges vizsgálatakor mintegy 30%-ban igazolható alacsonyabban differenciált tumor, ahol a nyirokcsomóáttétek kockázata lényegesen magasabb - vagyis ezekben az esetekben feltétlenül indokolt a nyirokcsomó-disszekció. Egyes vizsgálatokban ennél az aránynál magasabb értékről is beszámoltak. CT és MR vizsgálatoknál mintegy 10%-ban kell számolnunk azzal, hogy az infiltráció fokát illetően nem pontos a lelet. A nyirokcsomó-státusz feltérképezésére biztató vizsgálatokat folytatnak a PET/CT alkalmazásával, de egyelőre az eredmények nem meggyőzőek ahhoz, hogy a lelet alapján dönthessünk a lymphadenectomia elhagyásáról [20,25,31,32].

1.4. A nyirokáttétek keletkezése és elhelyezkedése méhtestrákban

A méhtestből sűrű nyirokhálózat vezet a külső iliacalis erekhez és az obturator nyirokcsomókhoz. A daganatsejtek ezekből a nyirokcsomókból eljuthatnak a nagyerek (aorta, vena cava) környéki nyirokcsomókba (másodlagos áttétek). A méhtest és a nagyerek között közvetlen nyirokér-összeköttetést is igazoltak az a. és v. ovarica mentén, a ligamentum infundibulopelvicumban. Ilyen módon - bár nagyon ritkán - a paraaortikus (PAO) területen elsődleges áttétek is keletkezhetnek úgy, hogy a kismedencei nyirokcsomók negatívak. A gyakorlat szempontjából fontos, hogy nyirokcsomók a petefészekerek környékén is vannak és azokban is kialakulhatnak áttétek [10,17,53].

A nyirokcsomóáttétek kialakulásának helyeiről *Creasman és mtsai.* részletes tanulmányt adtak közre, ami lényegében a sebészi stádiumbeosztás alapját képezte, bár ezt a FIGO csak 1988-ban vezette be. Nemrégiben (2009) ezt a beosztást is módosították [16,55]. A szerzők igazolták, hogy a PAO régióban izoláltan is előfordulhatnak áttétek, egyedüli metasztázisként [17].

A sebészi stádiumbeosztás bevezetését követően több szerző vizsgálta a nyirokcsomóáttétek elhelyezkedését és gyakoriságát, de egységes álláspont nem alakult ki.

Többben csak a kismedencei nyirokcsomókat távolították el, míg mások az a. mesenterica inferior magasságáig terjedően vették ki a nyirokcsomókat. Ennek megfelelően az eredmények is igen változatosak voltak, egységes megközelítés nem alakulhatott ki és napjainkban is igen eltérő a gyakorlat [62]. Ennek ellenére többé-kevésbé általánossá vált az a helytelen elképzelés, amely szerint a nyirokcsomókat csak az a. mesenterica inferior magasságáig kell eltávolítani [10]. A gyakorlat

egységesítésére a GOG (*Gynecologic Oncology Group*) egy protokollt dolgozott ki. Eszerint a kismedencei lymphadenectomia az a. és v. iliaca externa és interna, valamint az obturator régió nyirokcsomóinak eltávolítását foglalja magába, míg a PAO nyirokcsomókat a v. renalis magasságáig kell kivenni és patológiai vizsgálatra küldeni [46,56].

Mariani és mtsai. több mint 1200 méhtestrákos betegnél elvégzett kismedencei és PAO lymphadenectomia eredményeit összegezve azt találták, hogy a nyirokcsomóáttétek hozzávetőlegesen a betegek harmadában csak a kismedencei, felében a kismedencei és PAO, míg 20%-ában csak a paraaortikus nyirokcsomókban fordulnak elő. Megjegyzendő, hogy az izoláltan, csak a PAO régióban fellépő áttétek arányát az újabb közlemények már lényegesen alacsonyabbnak találták [44,45]. Vagyis az esetek kétharmadában a kismedencei és PAO nyirokcsomókban is lehetnek áttétek. A szerzők azt is igazolták, hogy ez utóbbiak több mint 70%-a az a. mesenterica inf. felett található, amely a követendő műtéti technika szempontjából igen fontos gyakorlati megállapítás [10]. Ráadásul az a. mesenterica inf. feletti nyirokcsomóáttétek 60%-ában a verőér alatti nyirokcsomók negatívak. A kismedencei nyirokcsomóáttétek 40-47%-ában kell számolni azzal, hogy a PAO régióban is vannak áttétek, illetve a daganat a későbbiekben ezen a területen is kiújulhat [44,45].

Hasonló adatokról számoltak be Fotopoulou és munkatársai is [22]. *Mariani és mtsai.* a paraaortikus nyirokcsomóáttétek mellett a petefészekerek (a. ovarica) nyirokcsomóiban (a ligamentum infundibulopelvicumban) is találtak áttéteket. Megemlítendő azonban, hogy amikor a fő erek környéki nyirokcsomók daganatmentesek voltak, a petefészekerek nyirokcsomóiban sem észleltek ráksejteket [23].

Összefoglalóan megállapítható, hogy méhtestrákban, amennyiben a lymphadenectomia indokolt, akkor a kismedencei és a PAO

nyirokcsomókat is el kell távolítani. A PAO nyirokcsomókat egészen a vesevénáig terjedően kell kiirtani. Tanácsos továbbá az aorta oszlása alatti (praesacralis) nyirokcsomókat és a petefészekereket az eredésüktől kezdve eltávolítani, azaz a ligamentum infundibulopelvicumot teljes egészében kivenni. A nyirokcsomók részleges eltávolítása elégtelen sebészi ellátást jelent [10,27].

1.5. A nyirokcsomószám kérdése

A lymphadenectomia alaposságának megítélésére több szerző is megadta az eltávolított/eltávolítandó nyirokcsomók számát anatómiai egységek szerint. Megjegyzendő, hogy ez a szám valóban utalhat arra, hogy mennyire volt alapos a lymphadenectomia, de azt más tényezők is befolyásolják, például a szövettani feldolgozás/értékelés minősége, illetve a nyirokcsomók elhelyezkedését befolyásoló anatómiai variációk [10,12,18]]. Attól függően, hogy a patológus milyen alapossággal vizsgálja az eltávolított szövetet, a fellelt nyirokcsomók száma lényegesen változhat. Utóbbi arra hívja fel a figyelmet, hogy a rákbetegeket olyan centrumokban kell ellátni, ahol a patológiai diagnosztikai háttér is magas szintű, továbbá a korrekt és objektív minőségbiztosítás feltételei is maradéktalanul megvalósulhatnak [10]. A nyirokcsomószám tehát csak akkor értékelhető kritikával, ha ez a szám nagyon kicsi [12]. A jelenlegi irányelvek legalább 8-10 db nyirokcsomó eltávolítását tartják elfogadhatónak, de egyesek ennél is több nyirokcsomó kiirtását és vizsgálatát javasolják, rendre az anatómiai régiók szerint [10]. Ennél kevesebb nyirokcsomó esetén a FIGO elégtelennek tartja a stádiummeghatározást [25]. Az biztos azonban, hogy a lymphadenectomia standardizálása - így az eltávolítandó nyirokcsomók számának meghatározása - nagyon fontos lenne, mert a túlélési előny elemzése csak így lehetséges objektív módon. A mindennapi gyakorlat szempontjából megfogalmazható az az elv, hogy minden anatómiai régióból kell nyirokcsomókat eltávolítani [10,25].

1.6. A nyirokcsomóáttétek előfordulásának gyakorisága

A méhtestrák előrehaladásával egyre gyakoribbak a nyirokcsomóáttétek. A metasztázisok az első stádiumban a legritkébbak, bár a szórás ezen belül is meglehetősen nagy, a kórjóslati tényezők alapján változik [8-10,17,44].

A daganatok differenciáltsága, valamint a méhfalba terjedésének foka (infiltráció mélysége) a két leggyakrabban vizsgált és alkalmazott kórjóslati tényező. A vizsgálatok egybehangzóan azt igazolták, hogy a felszínes, csak a méhnyálkahártyára terjedő, jól differenciált (G1) daganatok csak igen kivételesen képeznek nyirokcsomóáttétet. Ezzel szemben a méhizomzatba mélyen beterjedő, rosszul differenciált (G3) méhtestrákok esetében a nyirokcsomók daganatos érintettségének esélye már számottevő [22,24,37,38]. Arra vonatkozólag ellentmondásos adatok vannak, hogy a daganat érettsége vagy a méhizomzatba terjedés foka befolyásolja jelentősebben a nyirokcsomóáttétek valószínűségét [10].

Az I. stádiumba sorolt eseteket kis, közepes és nagy kockázatú csoportokba lehet sorolni. A kis kockázatúak az IA G1/2 és az IB G1 esetek, a mérsékelten veszélyeztetettek az IAG3, IBG2 és ICG2, a nagy kockázatúak pedig az IBG3 és ICG2/3 esetek. Ez a csoportosítás némileg általánosítás, egységes álláspontot, prospektív vizsgálat hiányában a szakértők egyelőre nem tudtak megfogalmazni [25,37,38].

A kis kockázatú esetekben csak elvétve fordulnak elő nyirokcsomóáttétek, míg a mérsékelten veszélyeztetetteknél 10, a nagy kockázatúaknál 16-25% körüli gyakoriságúak. A veszélyeztetettség szempontjából Mariani és mtsai egyéb kórjóslati tényezőket is vizsgáltak 915 beteget felölelő tanulmányukban (pl. daganatméret 2cm alatti vagy nagyobb) [44].

Todo és munkatársai nemrégiben közölt retrospektív, megfigyeléses vizsgálatában a CA125 szérumszintjét, illetve a

serosus-papillaris szövettani típust valamint a grade 3-as differenciáltságot független kórjóslati tényezőnek találták. Ennek figyelembevételével ún, nyirokcsomóáttét-mutatót (LNP-score: lymph node metastasis score) dolgoztak ki, és megállapították, hogy a kis kockázatú csoportban (G1/2 adenocarcinoma, kis daganatméret és élettani CA125-szint - azaz egyik összetevő sem pozitív) a nyirokcsomóáttétek aránya hozzávetőleg 3%-os, tehát meglehetősen alacsony. Ebben a csoportban PAO áttéteket nem találtak.

A közepes kockázatú (egyik összetevő pozitív) csoportban 7%-os, míg a nagy kockázatúban (két összetevő pozitív) 45%-os volt a nyirokcsomóáttétek előfordulásának aránya. Elkülönítettek egy fokozottan nagy kockázatú betegcsoportot is (mindegyik tényező pozitív), itt 70%-os volt az áttétek aránya [63].

A méhtestrák ráterjedése a méhnyak nyálkahártyájára (korábbi IIA stádium) a nyirokcsomóáttétek előfordulási gyakoriságát nem befolyásolja [44,46,47,51,55].

A méhnyak állományába (stroma) terjedő méhtestrákoknál (amely az újabb FIGO beosztásban önmagában képviseli a II. stádiumot) azonban már számottevő arányban kell nyirokcsomóáttétekre számítani (50-60%-ban). A III. stádiumtól a nyirokcsomók csaknem mindig áttétesek [55,56].

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy az I. stádiumú, kedvező kórjóslatú esetekben (a méhtestrákos betegek legalább egy harmada) nyirokcsomóáttétek nagyon ritkán fordulnak elő. Az I. stádium többi esetében (a betegek fele) daganatsejtek 10-20%-ban fedezhetők fel a nyirokcsomókban, kórjóslati tényezőktől függően [10].

Általánosságban elmondható, hogy minél több kedvezőtlen kórjóslati tényező jelenléte bizonyítható, annál több nyirokcsomóáttétre kell számítani.

1.7. A nyirokcsomóeltávolítás klinikai jelentősége

A vonatkozó irodalom többé-kevésbé egységes abban, hogy a lymphadenectomia elsődleges célja a kiegészítő kezelés(ek) javallatának és formájának meghatározása [1,8,27,33]. Ez az elv ésszerű és az intézetek többségében követik is, de mégis számos ellentmondással találkozunk [10]. Gyakori, hogy ugyanazon veszélyeztetettségi tényezők szerint döntenek a lymphadenectomia és a kiegészítő kezelés felől is: nem egy közleményben számolnak be olyan méhtestrákos betegekről, akik a kockázati tényezők miatt sugárkezelésben részesültek akkor is, ha a nyirokcsomókban nem találtak áttétet. Ez egyértelmű túlkezelésnek minősül.

A lymphadenectomia túlélést befolyásoló hatását elemző retrospektív vizsgálatok egy részében a szerzők arra következtettek, hogy a nyirokcsomók eltávolítása nem javít a betegek sorsán, túlélést befolyásoló hatása nincsen, illetve az nem bizonyítható egyértelműen [6,7,54]. Még az utóbbi évek két nagy tanulmánya is ezt állapította meg [7,54]. Ezeket a vizsgálatokat azonban igen sokan bírálták és rámutattak, hogy egyértelmű megállapítást azért nehéz tenni az adatok alapján, mert:

- egyesek csak a kismedencei nyirokcsomókat távolították el, míg mások ugyan a PAO régióban levőket is, de csak az a. mesenterica inferior magasságáig
- sokszor nem volt kellően hosszú a követési idő és/vagy egy-egy betegcsoportban kevés beteget vizsgáltak, de az is előfordult, hogy az összehasonlított csoportok nem voltak megfelelően megtervezve; sőt az egységes kezelési elvek még csoportokon belül sem valósultak meg tökéletesen (pl. tervezték a nyirokcsomók kivételét, de azt valamilyen ok miatt mégsem lehetett elvégezni).

A számszerű eredmények értékelésénél azt is szem előtt kell tartani, hogy a korai méhtestrák (kis- és közepes kockázatú esetek) viszonylag kedvező lefolyású, a betegek többsége meggyógyul, ezért bármilyen kezelés túlélésre gyakorolt hatásának megítéléséhez nagyon sok beteget és főleg olyanokat kell vizsgálni, akiknél igen valószínű a nyirokcsomóáttét kialakulása. Ráadásul a követési idő hossza is fontos, minél hosszabb követés tanácsos [46,61].

Ismerünk azonban olyan régebbi közleményeket is, ahol a szerzők a lymphadenectomia terápiás hatását is felvetették: megfigyelték ugyanis, hogyha a nyirokcsomókat megfelelően eltávolították, az IB és IC stádiumú méhtestrákban szenvedő betegek ötéves túlélési adatai nagyjából egyeztek, illetőleg a G2 és G3 mirigyrákos betegek túlélése számottevően nem különbözött, szemben azokéval, akiknél nem végeztek lymphadenectomiát. A nyirokcsomók eltávolítása tehát az IC stádiumba sorolt, G3 mirigyrákos betegek életkilátásait javította.

Ennek ellenére a lymphadenectomia valós terápiás hatására csak a nyirokcsomók teljes (kismencedei és PAO, egészen a vesevisszerekig terjedően) kiirtásán átesett betegek adatainak vizsgálatával következtethetünk. További, az eredmények értékelését nehezítő (olykor lehetetlenné tevő) probléma, hogy a nyirokcsomó-eltávolításra gyakran olyan betegekben nem kerül sor, akiknek az általános állapota eleve rosszabb, illetve a társbetegségek eleve súlyosabbak, így hamarabb okozhatják a beteg halálát, mint maga a daganat. Vagyis a lymphadenectomián áteső betegeknél már eleve jobb túlélési mutatókra kell számítani [10]. Még bonyolultabbá teszi a kérdést az, hogy a társbetegségek többsége (cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség, elhízás stb.) egyben a méhtestrák kockázati tényezőjeként is szerepel. Az már a sugárkezelés kapcsán is bizonyítást nyert, hogy a helyi kiújulási arány csökkentése, vagyis a lokoregionális kontroll javítása nem (vagy nem

feltétlenül) jár együtt a túlélési arány javulásával, bár ezt a szerzők többsége még mindig megkérdőjelezi [7,11,34,45].

Todo és mtsai. számszerűsítve is bizonyították a PAO lymphadenectomia gyógyító értékét, bár ez a tanulmány is retrospektív természetű volt, és számos kritika érte illetve éri mind a mai napig: 325 betegnél csak a medencei, míg 346-nál a PAO nyirokcsomókat is eltávolították egészen a v. renalis magasságáig. A közepes és nagy kockázatú betegek kiegészítő kezelésben (sugár-, vagy kemoterápia) is részesültek, a két csoportban azonos megoszlásban. Adataik alapján bizonyították, hogy a PAO lymphadenectomia >10%-kal növelte a közepes (IA/BG3, IBG1/2+ pozitív LVSI, IC és II. és nagy kockázatú (III/IV stádium) betegek átlagos túlélését. Továbbá mivel a nyirokcsomó-negatív veszélyeztetettek életkilátásai is javultak a teljes lymphadenectomiát követően, feltételezhető, hogy méhtestráknál sem ritka a mikroszkóppal sem felismerhető (szubmikroszkópikus) áttét. A kis kockázatú betegek (IA/B stádium, G1-2 adenocarcinoma) sorsát a lymphadenectomia nem befolyásolta. A kiterjesztett (kismedencei és PAO) nyirokcsomóeltávolítás leginkább a nagyon veszélyeztetetteknél volt előnyös, illetőleg nyirokcsomóáttétek jelenlétekor. A PAO és a távoli kiújulások is sokkal ritkábbak voltak, utalva a nyirokcsomóáttétek lehetséges szerepére a távoli áttétek kialakulásában [63].

Összegezve elmondható, hogy a teljes lymphadenectomia a közepes és nagy kockázatú betegeknél előnyös, javít a betegek életkilátásain, a kis kockázatúaknál azonban nincsen előnyös hatása [65,68,71,72].

A vizsgálatok alapján utóbbi már kellőképpen alátámasztott ténynek tekintendő, vagyis a biztosan kis kockázatú betegeknél a lymphadenectomia elhagyható, mert felesleges túlkezelést eredményez. Ebben a csoportban azonban különös fontosságot nyernek a képalkotó (preoperatív MRI) és kórszövettani vizsgálatok. Jelen ismereteink szerint az intraoperatív

patológiai vizsgálat (méhtest infiltráció fokának megítélése) a legbiztosabb módszer, figyelembe véve az MRI korlátozottabb elérhetőségét is. Nem tisztázott azonban az, hogy nyirokcsomóáttétek fennállásakor szükséges-e kiegészítő kezelés, vagyis, hogy a méhnyakrákhoz hasonlóan, a lymphadenectomia önmagában is gyógyító hatású-e. Erre csak jövőbeni prospektív vizsgálatok adhatnak meggyőző választ. Az sem világos, hogy a nyirokcsomó-negatív veszélyeztetetteknel elhagyható-e a kiegészítő kezelés, azaz a lymphadenectomiával valóban meghatározható-e a kiegészítő kezelések javallata és formája.

1.8. A lymphadenectomia javallatai méhtrák esetében

Alapvető elvként fogalmazható meg, hogy

- 1. A megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítása (lényegében debulking céljával) mindig indokolt, mert**
 - a sugárkezelés nem képes eliminálni a megnagyobbodott nyirokcsomóban levő áttéteket
 - a visszamaradt nagy nyirokcsomóáttét a beteg sorsát alapvetően befolyásolja
 - eltávolítást követően a kórjóslat nem rosszabb, mint mikroszkopikus áttét esetén

Bizonyos esetekben az eltávolított megnagyobbodott nyirokcsomók műtét alatti szövettani vizsgálata is szükséges lehet (ld. reaktív folyamatok okozta megnagyobbodás) [10,60,66,67].

- 2. Amennyiben megnagyobbodott nyirokcsomó nem észlelhető, a kedvező kórjóslatú esetekben a lymphadenectomia felesleges, hiszen a nyirokcsomók érintettsége ritka és a nyirokcsomó-eltávolítás ebben a felállásban a betegek életkilátásait nem javítja. Ezzel ellentétben a veszélyeztetett csoportban a kismencedei és PAO lymphadenectomia elvégzése indokolt.**

Az alapelv nyilvánvaló, ám a nehézség a veszélyeztetettek és nem veszélyeztetettek pontos, egyértelmű meghatározásában, különválasztásában rejlik [10].

Hagyományosan az IAG1/2 és az IBG1-mirigyrákokat a kis kockázatú csoportba sorolják. Az IBG2 adenocarcinoma kockázata azonban mindmáig vitatott: ezeket az eseteket egyesek már inkább a közepes kockázatúak közé sorolják.

Mariani és mtsai. a 2cm-nél kisebb, IA/B G1/2-adenocarcinoma esetében elhagyhatónak tartják a lymphadenectomiát [46].

Todo és mtsai. az általuk kidolgozott, korábbiakban részletezett nyirokcsomó-mutató alapján döntenek a lymphadenectomiáról [63]. A szerzők egy másik munkájukban arra

is hivatkoztak, hogy az IBG1/2 mirigyrákok esetében csak akkor tekinthetünk el a nyirokcsomók eltávolításától, ha a nyirokér-resekben (lymph vascular space - LVS) nincsenek daganatsejtek (LVSI-negatív esetek) [5,14,44,69].

Viszonylag általános már az a vélemény, hogy a G3 adenocarcinoma esetében, illetve más, rossz kórjóslatú szövettani típusú daganatoknál (világos sejtes, serosus), valamint az IC és II-IV. stádiumú méhtestrákoknál a teljes lymphadenectomia, amennyiben a daganat maradéktalanul eltávolítható, nagyon is előnyös és a betegek túlélését növeli [1,13,20,26].

A döntést tehát, miszerint a korai méhtestrákok esetén helyese-e a nyirokcsomókat eltávolítani, vagy inkább csak felesleges kockázatnak tesszük ki a betegeket, bizonyos kórjóslati tényezőkre, elsősorban a daganat differenciáltsági fokára (grade), szövettani típusára és a betegség stádiumára alapozzuk. A kérdés az, hogy ezek a mutatók biztonsággal meghatározhatók-e a műtét előtt vagy alatt [10,28,48,49,58].

Ismert, hogy a mirigyrákok műtét előtt vett szövetmintáiból meghatározott érettség 5-40 (!) %-ban eltérhet az eltávolított méh szövettani vizsgálatokor meghatározottól. Ennek hátterében leggyakrabban az a tény áll, hogy a daganatok különböző részei eltérő differenciáltsági fokúak lehetnek és a definitív műtét előtt nyert minta nem mindig reprezentálja ezt a heterogenitást. Legtöbbször a G1-es tumorok műtéti mintáiban jelenlevő G2-es differenciáltságú részek miatt szükséges a grade megváltoztatása, aminek azonban gyakorlati kihatása elhanyagolható [10,44,52,60].

Jóval ritkább, ám klinikailag sokkal lényegesebb a G1/2 > G3 tévesztés, vagyis amikor a műtét előtt G1/2 érettségűnek véleményezett daganat a végleges értékelés során rosszul differenciáltnak (G3) bizonyul. Ennek következményeit csökkenti a méhfalba terjedés fokának műtét alatti (patológus által történő!) pontos meghatározása. A G3-as daganatok

zömében ugyanis a ráksejtek a méhfal külső felébe is bejutnak (IC stádium), ami már az érettségtől függetlenül is a lymphadenectomia javallatát képezi. A G3 > G1/2 átsorolás csak igen kivételes esetekben fordul elő [10,28,44,52,60].

A szövettani típus (adenocarcinoma vagy más típusú, lényegesen rosszabb kórjóslatú pl. világos sejtes, serosus-papillaris daganat) a hasműtét előtt vett szövetmintából (abrasio, vagy biopszia) biztonsággal megítélhető. Utóbbi szövettani típusoknál mindenképpen indokolt a teljes lymphadenectomia (kismedencei és PAO).

A daganat méhnyakra és a méhtest állományába való terjedését műtét előtt legpontosabban az MR-vizsgálattal mérhetjük fel, azonban ennek az eljárásnak is vannak korlátai, így a gyakorlatban tanácsosabb, ha az infiltráció fokáról, illetve a méhnyak érintettségéről a kórszövettanász nyilatkozik. Ilyen módon eljárva a tévedés lehetősége minimális. Újabb lehetőség lehet majd a jövőben az MR-spektroszkópia alkalmazása [57].

A legfontosabb kórjóslati tényezőkről tehát már a definitív műtét előtt illetve alatt is tájékozódhatunk. Erre alapozva viszonylag biztosan el lehet különíteni a veszélyeztetett betegeket (akiknél lymphadenectomia javasolt) azoktól, akiknél a nyirokcsomóáttétek kialakulása nem valószínű, és így a lymphadenectomia sem indokolt, vagyis az túlkezelést eredményezne [8,10,18,20,37,38].

A közlemények alapján hasznos kiegészítő információkkal szolgál a nyirokérrések daganatos beszűrtségének tanulmányozása (LVSI - lympho-vascular space involvement), így napjainkban már ennek vizsgálatát is szorgalmazni kell méhtestrák esetében [5,14,69]. Utóbbi meghatározása azonban csak a végleges patológiai vizsgálat során lehetséges biztosan, így elsősorban a kiegészítő kezelés javallatának felállításában, illetve annak tervezésében segíthet [5].

Amint az a korábbiakban ismertetésre került, a daganat mérete is fontos, erről szintén véleményt lehet alkotni a műtét

alatti szövettani vizsgálat során. Általában a 2cm-es határt tekintik elfogadottnak a kockázati csoportba való besoroláskor, de ezt széles körben még nem alkalmazzák [10].

A méhnyakrák kezelése során, viszonylag általánosan alkalmazott gyakorlat az, hogy intraoperatív fagyasztásos vizsgálattal igazolt paraaortikus nyirokcsomóáttét esetén a tervezett radikális műtéttől elállnak és a beteget sugárkezelésben vagy kemoirradiációban részesítik.

Méhtestrák esetében ez a koncepció nem terjedt el. A TAH-BSO illetve LAVH-BSO és lymphadenectomia tehát nyirokcsomóáttétek esetén is helyénvaló [10,25].

Összegezve az eddigieket megállapítható, hogy a nem veszélyeztetettek meghatározására nemzetközileg elfogadott álláspontot még nem fogalmaztak meg, a gyakorlatban azonban mégis elég nagy biztonsággal dönthetünk a lymphadenectomia szükségességéről. Méhtestrák esetében is fontos minél több kórjóslati tényező figyelembevételére és az egyénre szabott javallat felállítása, amely során a beteg általános állapotát, életkorát és társbetegségeinek súlyosságát is értékelni kell. Jelen ismereteink szerint a nyirokcsomóeltávolítás elhagyható IAG1/2 és IBG1/2 adenocarcinománál, ám ha a daganat mérete nagyobb mint 2cm, esetleg az érréseken már a definitív műtét előtt daganatsejtek mutathatóak ki (LVSI-pozitív esetek), a lymphadenectomia ebben a betegcsoportban is megfontolandó. A döntésnek tehát mindig mindig egyénre szabottnak kell lennie. Minden esetben az esetleges szövődmények és várható technikai nehézségek alapján kell határozni. A megnagyobbodott nyirokcsomókat azonban, ha lehetséges, mindig el kell távolítani [1,3,10,15].

1.9. A nyirokcsomók eltávolításának szövődményei

Bizonyított, hogy a kismedencei és PAO lymphadenectomia szövődményei messzemenően függenek az operáló orvos sebészeti gyakorlatától. Napjainkban már elfogadott, hogy minden nőgyógyászati daganat sebészeti kezelése az általános nőgyógyászati gyakorlatot messze meghaladó műtéti gyakorlatot igényel, amely csak hosszú évek alatt, nagy betegforgalmú központban szerezhető meg. Jelen elveink alapján elfogadhatatlan, hogy egy méhtestrákos beteg azért ne részesüljön a kockázati/kórjóslati tényezők alapján indokolt radikális sebészeti ellátásban, mert a műtétet végző orvosnak abban nincsen megfelelő szintű gyakorlata! Ez tehát a nagy betegforgalmú centrumokban való ellátás szükségességét hangsúlyozza [10,25].

A csak varrással megoldható érsérülés illetve a súlyos vérzés a lymphadenectomia kapcsán ritka [25,27,73]. A késői szövődmények között régebben a nyiroktömlő (lymphocysta) előfordulása volt gyakori, azonban a kismedencei hashártya nyitva hagyásával ez a szövődmény háttérbe szorult, de azért igen ritkán előfordulhat. A nyiroktömlők többsége műtéti ellátást nem igényel, spontán megoldódhat. A jelentős fokú alsó végtagi nyirokpangás (lymphoedema) még nagyon kiterjesztett lymphadenectomia után is ritkán alakul ki. Általános elv, hogy a műtét után is igen fontos a betegek szoros követése, mert még a súlyos nyirokpangás is enyhíthető, vagy megszüntethető konzervatív (pl. fizioterápiás) kezelésekkel. Néha nyirokcsorgás (chylus) keletkezhet, és hasvízképződésről is beszámoltak [25,64]. A felsorolt szövődmények ritkán fordulnak elő és általában beavatkozás nélkül rendeződnek, ám a betegek felépülését késleltetik, az életminőséget pedig számottevően ronthatják, ezért a szükséges beavatkozásról való döntés kapcsán figyelembe kell venni a

páciens egyéb betegségeit is, amelyek szintén befolyásolják az életminőséget.

1.10. Minimálisan invazív műtéti eljárások szerepe a méhtestrák sebészi kezelésében

A nyirokcsomókat szokásosan laparotomia útján vesszük ki, ám az utóbbi időben egyre gyakoribb, hogy ezt laparoscopiával végezzük. Napjainkban már általánosan elfogadott, hogy a PAO lymphadenectomia is biztonsággal elvégezhető hastükrözés kapcsán, ám bizonyos esetekben (pl. jelentősen elhízott betegek, BMI>40) a PAO régió felső részéről igen nehéz lehet a nyirokcsomók eltávolítása [36].

A minimálisan invazív laparoscopos módszerek bevezetésével a betegek felépülése gyorsabb, a kórházi tartózkodás ideje rövidebb, s ráadásul a vérvesztés is kevesebb. Utóbbi kedvező eredményeket két nemrégiben közölt prospektív, véletlen besorolásos vizsgálattal is alátámasztották [35,50,59].

A jövőben további előrelépést fog jelenteni a robotsebészeti módszerek egyre szélesebbkörű elterjedése, bár a berendezések igen magas ára egyelőre még komoly határokat szab. Laparoscopia útján mind a méheltávolítás, mind a lymphadenectomia elvégezhető, de alkalmas a hüvelyi méheltávolítás asszisztálására (LAVH) is [36,70].

1.11. Kiegészítő sugárkezelés szerepe a korai stádiumú méhtrák kezelésében

Az utóbbi két évtizedben a méhtrákban szenvedő betegek kiegészítő sugárkezelésével kapcsolatos nézetek világszerte megváltoztak, a műtét utáni sugárkezelés alkalmazása jelentősen visszaszorult [11,19]. A korai méhtrákok kiegészítő kezelésének irodalma nagyon szerteágazó és ellentmondásos, így egyöntetű vélemény nem alakítható ki. Ezt támasztja alá Koh szerkesztőségi közleménye is, amelyben mind az irodalmi adatokat, mind saját gyakorlatát összegzi [34]:

- kis kockázatú esetekben (IA, IBG1/2) egységes az álláspont, hogy a sebészi kezelés önmagában is elegendő
- az utókezelésről mindig egyedileg, az összes kórjóslati tényező együttes figyelembevételével és a beteggel egyetértésben kell dönteni
- ICG1/2-, IBG3- illetve IIA stádiumban a hüvelyi sugárkezelés javasolható
- ICG3 és IIAG3 stádiumban a külső besugárzás előnyös lehet
- miután a méhtrákra korlátozódó daganatok kiegészítő kezelésére vonatkozólag egyértelmű bizonyítékok nem állnak rendelkezésre, egyetlen döntést sem lehet jónak vagy rossznak minősíteni

Nehezen vitatható, hogy a külső sugárkezeléssel a lokoregionális kiújulások nagy százaléka kivédhető, a kezelés mellékhatásai, különösen a késői szövődmények aránya azonban számottevő [11].

Az is egyértelmű, hogy a brachyterápiával a hüvelyi recidívák jelentős részének fellépése megakadályozható. Az üregi sugárkezelés azonban a medencefali kiújulásokra nem hat. A kiegészítő sugárkezelés a távoli áttétek kialakulására sem gátolja, márpedig elsősorban ezek vezetnek a betegek halálához. Különösképpen a végzetes távoli áttétek kivédése céljából kerülnek egyre inkább előtérbe a kiegészítő

gyógyszeres kezelések, elsősorban bizonyos, kedvezőtlen kórjóslatú szövettani típusok esetén [19].

A szerzők többsége egyetért abban, hogy a lokoregionális kiújulások visszaszorítása ellenére a kiegészítő sugárkezelés a betegek életkilátásait, túlélését nem javítja, legalábbis a túlélési mutatókban az nem tükröződik.

Ugyanakkor az sem valószínű, hogy a helyi-környéki kiújulások visszaszorítása ne nyilvánuljon meg a túlélési adatokban [11,19,34].

A feladatok tehát a következők:

- veszélyeztetett betegek azonosítása
- alkalmazott sugárkezelés formájának megválasztása
- annak megállapítása, hogy a gyógyszeres kezeléssel helyettesíthető-e a sugárterápia, illetve javítható-e a sugárkezelés hatásossága gyógyszerek hozzáadásával (kemoirradiáció)
- annak felmérése, hogy a kiújult méhtestrákban szenvedő beteg meggyógyítható-e

Nyilvánvaló, hogy jelen esetben csak az első két pontot kell részletezni, de a mai ismereteink alapján csak általános irányelvek fogalmazhatók meg [34].

1. Kis kockázatú betegek (endometrioid szövettani típus, a méhfal beszűrtsége < 50%, G1/2, illetve az újabb közlemények alapján: CA125 értéke < 35 IU/ml, daganat mérete < 2 cm) méh- és kétoldali függelékel távolítással gyógyíthatók, kiegészítő sugárkezelés felesleges
2. Ha a daganat a méhfalba mélyen betérjed (>50%-os infiltráció), hüvelyi sugárkezelés javasolt.
3. A rosszul differenciált méhtestrákoknál elsősorban a távoli kiújulások gyakoriak, ezeket az adjuváns sugárkezelés nem védi ki. A helyi kiújulások megelőzésére

szóba jön a műtét utáni üregi sugárterápia, de határozott álláspont nem fogalmazható meg.

4. A méhtestráknak a méhnyak hámjára (korábbi IIA stádium) terjedése a kezelési elveket nem befolyásolja.

A fentiek az irodalmi adatok elemzése alapján megfogalmazott általános irányelvek, amelyek a gyakorlatban viszonylag jól alkalmazhatók. Az adjuváns sugárkezelésről mindig egyedileg, az összes kórjóslati tényező elemzésével, és a beteg testi-lelki állapotának figyelembevételével kell dönten, mérlegelve a lehetséges szövődmények kockázatát és a kezeléstől várható eredményeket [11].

Összegzés: A rendelkezésre álló tapasztalatok alapján a szisztematikus lymphadenectomiának méhtestrák esetében nincsen alternatívája a stádium megállapításában. Bár az erre vonatkozó irodalmi adatok igen tág határok között változnak, bizonyított, hogy a nagyerek (aorta, vena cava) környékén akkor is előfordulhatnak nyirokcsomó-áttétek, ha a medencei nyirokcsomók negatívak. Ennek megfelelően a gyakorlatban viszonylag általánosan elfogadott, hogy a nyirokcsomó-disszekció része a paraaortikus lymphadenectomia is.

A nyirokcsomók eltávolítása komoly műtéti gyakorlatot feltételez, amely csak nagyforgalmú központban szerezhető meg. Fennáll továbbá annak az esélye is, hogy a páciens társbetegségei (érelmeszesedés, magasvérnyomás-betegség, súlyos cukorbetegség), a rossz általános állapot, illetve az idős kor nem teszi lehetővé a radikális, szisztematikus lymphadenectomia elvégzését.

Annak ellenére, hogy a kismedencei és a paraaortikus lymphadenectomia kapcsán súlyos intra- és posztoperatív

szövődmények is felléphetnek, gyakorlott nőgyógyász-onkológus által végezve biztonságos sebészi eljárásnak tekintendő.

A nyirokcsomó-disszekció szükségessége körüli viták azon alapulnak, hogy a korai stádiumú méhtrákos betegek egy részében a nyirokcsomó-metasztázisok valószínűsége csekély, így a kedvező túlélés a nyirokcsomó-eltávolítás nélkül is biztosítható, vagyis ebben a betegcsoportban a lymphadenectomia felesleges műtéti kockázatot hordozó "túlkezelést" jelent.

Jelenleg a nyirokcsomók eltávolításának javallatáról a myometrium infiltrációjának mértéke és a daganat differenciáltságának foka alapján lehet dönteni azokban az esetekben, ahol a rosszindulatú daganat csak a méhtestre korlátozódik.

A nyirokcsomók daganatos érintettségének valószínűsége az irodalmi adatok alapján következőképpen oszlik meg: a csak felszínesen infiltráló, jól differenciált daganatok (grade 1) 95%-a csak a méhre korlátozódik, míg az I. stadium, a méhizomzatot mélyen beszűrő, rosszul differenciált (grade 3) tumorok 60%-ánál kell extrauterin terjedésre, általában nyirokcsomóáttétek kialakulására számítani.

Bár a lymphadenectomia szerepével és jelentőségével számos közlemény foglalkozik, a szisztematikus nyirokcsomó-disszekció pontos helyét az I. stádiumú méhtrák kezelésében mindmáig nem sikerült pontosan tisztázni.

A műtét utáni sugárkezelés javallatait és gyakorlatát is sok ellentmondás övezi. Ennek oka, hogy az alkalmazott kezelési protokollok még ugyanazon intézetben is eltérőek lehetnek és gyakran csak részben veszik figyelembe a nemzetközi ajánlásokat.

A lymphadenectomia túlélésre gyakorolt hatása csak prospektív, randomizált, multicentrikus vizsgálat keretei között elemezhető pontosan, szigorú és objektív betegbevonási kritériumok alkalmazásával. A közelmúltból egyetlen

retrospektív vizsgálat eredményei állnak rendelkezésünkre (SEPAL vizsgálat; Todo és mtsai.), amelyben túlélési előnyt igazoltak a paraaortikus lymphadenectomia kapcsán, de csak a közepes és magas kockázatú betegcsoportokban. Azonban ezt a közleményt is számos kritika érte, így nem valószínű, hogy a klinikai gyakorlatot egységesíteni fogja. Bizonyított azonban, hogy ameddig a képkalkotó, illetve egyéb vizsgálatokkal nem lehetséges pontosan, minden kétséget kizáróan értékelni a nyirokcsomók állapotát, addig a szisztematikus nyirokcsomó-disszekciónak helye van a kezelési protokollban, s ettől csak igen kis betegcsoportnál lehet eltekinteni, ahol a méhenkívüli terjedés valószínűsége igen minimális.

Azokban az esetekben, ahol a szisztematikus nyirokcsomó-disszekció során nem igazolnak daganatos nyirokcsomókat, a további szövődmények kockázatát hordozó sugárkezelés is elhagyható.

2. Célkitűzések

- a) regionális kismedencei és paraaortikus nyirokcsomóáttétek előfordulásának vizsgálata patológiai T1 és T2 (pT1, pT2) méhtestrák esetén
- b) nyirokcsomóáttétek előfordulásának vizsgálata a myometrium daganatos beszűrtségének fokától és a differenciáltságtól függően, a kockázati csoportoknak megfelelően
- c) a betegek teljes és daganatspecifikus túlélésének vizsgálata stádiumok, a daganat differenciáltsága (grade) valamint a műtéti ellátás típusa szerint
- d) a lymphadenectomia kapcsán fellépő szövődmények előfordulásának vizsgálata

3. Beteganyag és módszerek

A Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Onkológiai osztályán a méhtest mirigyrákját (endometrioid adenocarcinoma) 272 betegnél igazolta a szövettani vizsgálat (abrasio vagy biopszia során nyert mintából) 1998.01.01 és 2005.12.31 között.

Ebben a csoportban nem szerepeltek azok a betegek, akiknél a lényegesen rosszabb kórjóslatú világossejtes (clear cell) illetve serosus papillaris szövettani típusú méhtestrákot kórisméztek a patológiai vizsgálat során. Bizonyított, hogy ezeknél a típusoknál egyértelműen indokolt a lymphadenectomia végzése.

Összesen 227 beteg daganata volt pT1-pT2 tartományban. A többi páciens adatait nem elemeztük, mivel ők előrehaladottabb stádiumú méhtestrákban szenvedtek. Méh- és kétoldali függelékeltávolítás, valamint lymphadenectomia összesen 143 esetben történt (125 kismedencei, valamint 18 kismedencei és paraaortikus nyirokcsomó-disszekció).

A többi betegnél súlyos társbetegség (arteriosclerosis, cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség) és/vagy a nagyfokú elhízás akadályozta meg a lymphadenectomia elvégzését, esetükben csak TAH-BSO, illetve a hasúri mosófolyadék citológiai vizsgálata történt meg (utóbbi az akkor érvényes FIGO-protokoll alapján kötelező volt).

Nem elemeztük azokat az eseteket sem, ahol csak nyirokcsomó-mintavételre (sampling) került sor, mivel az álnegatív eredmények magas aránya miatt ezt egyetlen szerző sem tartja megfelelő módszernek a stádiumozás során.

A *kismedencei lymphadenectomia* a külső és közös iliacalis erek, valamint az obturator régió nyirokcsomóinak, míg a *paraaortikus (PAO) nyirokcsomó-disszekció* a pericavalis és paraaortikus nyirokcsomók eltávolítását foglalta magába, egészen az a. mesenterica inferior magasságáig.

A daganatokat a *patológiai TNM-beosztás* alapján osztályoztuk:

pT1 stádium: a daganat csak a méhtestet érinti;

pT2 stádium:

pT2a: daganat eléri a méhnyak szövetét is és a nyálkahártyára korlátozódik

pT2b: beszúri a méhnyak alapállományát (stroma) a mucosa érintettségével vagy anélkül

A *FIGO* 2009-ben módosította a méhestrák stádiumbeosztását és első stádium esetében két kategóriát különített el:

IA stádium - a daganat a myometrium vastagságának kevesebb mint 50%-át infiltrálja;

IB stádium - a daganat a myometrium vastagságának legalább a felét beszúri

Ennek megfelelően a betegek adatait a legújabb *FIGO*-beosztást figyelembe véve is elemeztük. Az újabb osztályozás a II. stádiumot nem különíti el két csoportra, és az endocervicalis érintettséget az I. stádiumba sorolja (vagyis csak a korábbi IIB tekinthető II. stádiumnak).

A hasúri mosófolyadék citológiai vizsgálata már nem része a stádiumozásnak, annak eredményét külön lehet megadni (az előző stádiumbeosztásban, amennyiben a mosófolyadékban daganatsejtek jelenléte igazolódott, a stádium IIIA-nak minősült).

A daganatos halálzásra vonatkozó adatokat a *Nemzeti Rákregiszterből*, míg a más okból bekövetkezett halálzásokra vonatkozó információkat a *Központi Statisztikai Hivatal* adatbázisaiból nyertük. Emellett a kórházi számítógépes rendszerben szereplő dokumentációra támaszkodtunk (zárójelentések, műtéti leírások, kontrollvizsgálatok leletei). A betegek követését - jelen retrospektív tanulmány szempontjából - 2010. 06.01-én zártuk le. Természetesen a protokollok szerint indokolt ellenőrző vizsgálatokat a továbbiakban is folytatjuk.

A különböző stádiumok és a differenciáltság, valamint a nyirokcsomóáttétek valószínűsége közötti összefüggést a Wilson-féle konfidencia intervallumok számításával és logisztikus regressziós modell segítségével értékeltük.

Tanulmányoztuk továbbá a kockázati csoportokba sorolás alapját képező tényezők befolyását a nyirokcsomóáttétek kialakulására, logisztikus regressziókkal, az esélyhányadosok (OR) és a 95%-os konfidencia intervallumok kiszámításával.

A statisztikai számítások az **R programcsomag** segítségével [R Development Core Team (2009). <http://www.R-project.org>), a survival modul (2009). R package version 2.35-8. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>) és az **NCStats modul** (Ogle, D.H. 2010. NCStats: Helper Functions for Statistics at Northland College. R package version 0.2-1.) használatával történtek.

Mivel a tanulmányba bevont betegek elsődleges ellátása 2005. 12. 31-én befejeződött, az 5 éves túlélést a követés adatai alapján tudtuk elemezni, illetve megállapítani a túlélési trendeket (összesített és daganatspecifikus túlélést, Kaplan-Meier-módszerrel) a különböző csoportok esetében.

4. Eredmények

A 2. táblázat a **pT1 és pT2** stádiumú méhtestrákban szenvedő beteg (összesen 227 beteg) daganatainak megoszlását tartalmazza a differenciáltság (grade) és a kismedencei/paraaortikus nyirokcsomók érintettsége függvényében.

Összesen 194 beteg (85.7%) szenvedett pT1, míg 33 beteg (14.3%) pT2 stádiumú méhtestrákban, az átlagos életkor 62.3 év volt.

A 194 pT1-es stádiumú daganatban szenvedő közül 10 betegnél (5.5%) igazolódott kismedencei nyirokcsomó-áttét, ebből 4 esetben (2%) a PAO régióban is találtunk áttétes nyirokcsomókat. Pozitív kismedencei nyirokcsomó mellett az esetek 50 %-ában találtunk másodlagos PAO metasztázisokat is. Beteganyagunkban a méhtestre korlátozódó daganat esetén egyetlen betegnél sem lépett fel PAO áttét a kismedencei nyirokcsomók daganatos érintettsége nélkül.

A pT1 stádiumú daganatban szenvedő betegek (194 fő) összesített 5 éves túlélése 63%-os volt (alkategóriákat illetően részletesen ld. a 4-6. táblázatot).

Ebben a csoportban (pT1) 34 beteg halálozott el nem daganatos betegség, 34 beteg pedig a méhtestrák kiújulása vagy disszeminált daganat miatt. A posztoperatív szakban 1 beteget veszítettünk el befolyásolhatatlan keringési elégtelenség miatt.

A pT2-es stádiumú daganatban szenvedő 33 beteg közül 27 esetben végeztünk nyirokcsomó-diszekciót és 3 esetben találtunk pozitív kismedencei nyirokcsomókat (11.1%), közülük 2 betegnél PAO nyirokcsomóáttéteket is igazoltunk.

Megemlítjük, hogy 2 betegnél csak a PAO nyirokcsomók voltak pozitívak. Ez az arány az irodalomban közöltekénél alacsonyabb. A pT2 daganatban szenvedő betegek összesített, halálokok alapján nem specifikált 5 éves túlélése 36%-os volt (7-8.táblázat).

Az alapbetegség következtében 17 beteg, míg más okból 16 beteg halálozott el. Egy betegünket a posztoperatív szakban veszítettük el keringési elégtelenség miatt.

Alkategóriák (substage) vizsgálata

a) pT1a

A pT1a stádiumú daganatban szenvedő betegnél egyetlen esetben sem találtunk rosszul differenciált (G3-as) méhtestrákot. Az esetek 68%-ában jól differenciált (G1-es) daganatot igazolt a szövettani vizsgálat. A 22 beteg közül 8 esetben végeztünk kismedencei lymphadenectomiát, áttétes nyirokcsomó egyetlen esetben sem igazolódott.

A betegek összesített 5 éves túlélése 86%-os volt - LAD nélküli esetekben 78%-os; lymphadenectomián átesettekénél pedig 88%-os (4. táblázat).

b) pT1b

A 135 pT1b stádiumú beteg közül 35.2% jól differenciált, 44.6% közepesen, míg 20.1% rosszul differenciált méhtestrákban szenvedett. Lymphadenectomián 88-en estek át. Pozitív kismedencei nyirokcsomót 1 G2, 2 G2 és 5 G3-as daganatnál találtunk. A rosszul diferenciált méhtestrákok közül 4 esetben (19%) kórisméztünk pozitív paraaortikus nyirokcsomókat, míg a közepesen és jól differenciált daganatban szenvedőknél nem igazoltunk PAO nyirokcsomóáttétet. A pT1b stádiumú

méhtestrákban szenvedők 62%-a (84 beteg) élt 5 évnél hosszabb ideig (a részletes adatok a 5. táblázatban szerepelnek).

c) **pT1a + pT1b** tartományba tartozó daganatban szenvedő betegek (összesen 157 fő) túlélését vizsgálva a betegek 65%-a élt 5 évnél hosszabb ideig. (2009-es módosítás alapján pT1a, illetve FIGO IA stádium)

d) **pT1c**

A 194 pT1-es daganatban szenvedő beteg közül 37 esetben véleményeztünk pT1c stádiumú méhtestrákot. Közöttük 9 esetben (24.3%) jól differenciált (G1), 21 esetben (56.7%) közepesen (G2), míg 7 betegnél (18.9%) rosszul differenciált (G3) daganatot kórisméztünk. Jól differenciált daganat esetén nem észleltünk pozitív nyirokcsomókat. Egy pT1c G2-es daganatban szenvedő betegnél (11.1%) találtunk pozitív kismedencei nyirokcsomókat a PAO nyirokcsomók érintettsége nélkül és a 7 rosszul differenciált daganatban szenvedő beteg közül mindössze egynél (14.3%) észleltünk kismedencei és PAO áttéteket együttesen. A betegek 54%-a élt 5 éven túl (ld. a 6. táblázatot)

e) **pT2a**

A 33 pT2 stádiumú beteg közül 10 esetben csak a mucosa volt érintett (G1:1, G2:6, G3:3) és 9 kismedencei és PAO lymphadenectomia történt. Pozitív nyirokcsomót egyetlen esetben sem igazoltunk. A betegek 5 éves túlélése 80%-os volt (részletesen ld. a 7. táblázatban).

f) **pT2b**

pT2b stádiumú daganatban 23 beteg szenvedett (G1:3, G2:12, G3:8), közülük 18 betegnél történt kismedencei és PAO lymphadenectomia. A kismedencei nyirokcsomók 5 esetben voltak pozitívak (27.7%), míg 2 esetben a PAO régióban is észleltünk

áttétes nyirokcsomókat. Két betegnél csak a PAO nyirokcsomók voltak érintettek, negatív kismedencei nyirokcsomók mellett. A betegek 21.7%-a élt 5 évnél tovább (részletesen ld. a 8. táblázatot).

Nyirokcsomók érintettsége a differenciáltság foka alapján pT1 stádiumú daganatokban

a) Jól differenciált (G1) mirigyrákok (71 eset)

Lymphadenectomia 34 betegnél történt, pozitív kismedencei nyirokcsomó csak egy esetben igazolódott.

A PAO nyirokcsomók egyetlen esetben sem bizonyultak áttétesnek.

b) Közepesen differenciált (G2) mirigyrákok (89 eset)

A betegek közül 54-en estek át nyirokcsomó-disszekción (ebből 3 kismedencei és PAO lymphadenectomia).

Áttétes kismedencei nyirokcsomókat 3 beteg esetében találtunk (3.37%, illetve a lymphadenectomiákra vonatkoztatva 5.5%). PAO áttétet a kórszövettani vizsgálat nem bizonyított.

c) Rosszul differenciált (G3) mirigyrákok (34 eset)

A páciensek közül 28-an estek át lymphadenectomián. Pozitív kismedencei nyirokcsomót 6 esetben (17.6%, illetve a lymphadenectomiákra vonatkoztatva 21.4%) találtunk, közülük 5 betegnél a PAO nyirokcsomók is pozitívak voltak.

A pozitív nyirokcsomók arányának adatait a 12-14. táblázatok tartalmazzák a differenciáltság és az alkategóriák szerinti bontásban.

Műtéti szövődmények vizsgálata beteganyagunkban

Sebészi ellátást igénylő hólyag-, bél-, illetve érsérülés egyik tanulmányozott csoportban sem fordult elő.

Lymphocysta egy betegnél jelentkezett, de panaszokat ez sem okozott, csak a kontrollvizsgálat során végzett ultrahang- és MR vizsgálat során észleltük.

Enyhe fokú alsó végtagi nyiroködéma egy betegnél lépett fel, amelyet konzervatív kezeléssel tudtunk megoldani. Ennél a betegnél mind kismedencei, mind PAO nyirokcsomó-disszekció történt.

Vérátömlesztésben 3 beteget kellett részesíteni, mindegyikük lymphadenectomián esett át.

A közvetlen műtét utáni szakban 2 beteg halálozott el befolyásolhatatlan keringési elégtelenség miatt.

5. Megbeszélés

Adataink alapján, a vonatkozó irodalommal összhangban megállapítható, hogy csak a méhtestre korlátozódó endometrium carcinoma (pT1) esetében a nyirokcsomók daganatos érintettségének aránya viszonylag alacsony volt, de jelentős szórás tapasztalható a differenciáltság függvényében.

Anyagunkban a nyirokcsomóáttétek a rosszul differenciált tumorok esetében fordultak elő leggyakrabban. A pozitív nyirokcsomók előfordulásának valószínűségét Wilson-féle konfidencia számítással tanulmányoztuk, 95%-os CI mellett. Az adatok alapján egyértelmű trendet észleltünk arra vonatkozólag, hogy adott stádium esetén a differenciáltság csökkenésével (G1→G3) emelkedik a nyirokcsomóáttétek előfordulásának valószínűsége, vagyis a grade-et független kockázati tényezőnek kell tekinteni (3. táblázat). Ugyanezt az összefüggést igazoltuk az esélyhányadosok (odds ratio) vizsgálatával. Mivel a pT1a stádiumú illetve G1 differenciáltságú daganatoknál nem találtunk pozitív nyirokcsomót, a pT1b és G2-es csoportot tekintettük referenciának (**OR:3.5 pT2b és 4.07 G3 esetén**; 9.táblázat).

Vizsgáltuk a két ismert kockázati tényező (myometrium infiltrációjának foka és differenciáltság) együttes hatását a nyirokcsomóáttétek valószínűségére, esélyhányadost számolva (10-11. táblázat). Megállapítottuk, hogy a pT1aG3, valamint a pT1bG1 referenciacsoporthoz képest, pT1bG2/3 és pT1cG1 (3.csoport), valamint pT1cG2/3 (4.csoport) csoportokban jelentősen magasabb a kismedencei nyirokcsomóáttétek kockázata (**OR:2.80; OR:3.45**). Ezekben a csoportokban tehát feltétlenül indokolt a lymphadenectomia elvégzése.

Eredményeink alapján is megerősítést nyert a FIGO legújabb álláspontja, miszerint a korábbi pT2a stádium (a méhnyak nyálkahártyájának érintettsége) prognosztikai szempontból nem különálló csoport, hiszen a nyirokcsomóáttétek valószínűsége, csak a méhnyak nyálkahártyájára való terjedés tényét alapul véve, alacsony.

Emellett azt is megfigyeltük, hogy korai stádiumú (pT1), rosszul differenciált (G3) daganatok esetében a nyirokcsomók érintettségének esélye magas, még akkor is, ha a myometrium infiltrációjának mértéke kisebb mint 50%.

Beteganyagunkban csak G3-as daganatoknál igazoltunk áttétes paraaortikus nyirokcsomókat, ezen esetek mindegyikében a kismedencei nyirokcsomók is daganatosan érintettek voltak. A rosszul differenciált, korai stádiumú daganatok 19%-ában voltak áttétesek a PAO nyirokcsomók.

Adataink alapján magunk is egyetértünk azzal a javaslattal, hogy a myometrium beszűrtségének fokától függetlenül, G3-as daganat esetén a méh- és kétoldali függeléktávolítás mellett indokolt a kismedencei nyirokcsomók disszekciója is. Beteganyagunkban igen ritkán - mindössze 2 esetben - fordult elő izolált PAO nyirokcsomóáttét, a kismedencei nyirokcsomók érintettsége nélkül, ez lényegében megegyezik az újabb irodalmi adatokkal. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy amennyiben a kismedencei nyirokcsomókban az intraoperatív patológiai vizsgálat során nem igazolnak áttéteket, bizonyos esetekben megfontolható a PAO lymphadenectomia elhagyása.

Tekintettel arra, hogy a pT2 stádiumú daganatban szenvedő betegeink esetében egyetlen alkalommal sem helyi kiújulás vezetett a halálhoz, a radikális méheltávolítást nem tartjuk indokoltnak, mert a kiegészítő sugárkezelés alkalmazásával megfelelő lokoregionális kontroll érhető el (ebben a csoportban mindegyik beteg részesült sugárterápiában).

A méhtestrák napjainkban a leggyakoribb rosszindulatú nőgyógyászati daganat, előfordulása folyamatosan emelkedik. Ennek megfelelően a kezelési eredmények javítása egyre hangsúlyosabb törekvés.

Bár a nyirokcsomó-eltávolítás stádiummeghatározásban betöltött szerepe és jelentősége már bizonyított, a túlélési előny pontos és objektív elemzése egyelőre még nem történt meg. Ennek oka részben az, hogy jelenleg csak retrospektív vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésünkre, amelyek adatai csak fenntartásokkal értelmezhetők. Az objektív értékeléshez számos alcsoportot kellene vizsgálni, s legfőképpen azokat, ahol a nyirokcsomóáttétek előfordulási valószínűsége magas. Ez csak több ezer beteget felölelő, többcentrumú prospektív tanulmány keretében volna lehetséges, teljesen egységes kezelési elvek és bevonási kritériumok meghatározásával és a műtétek folyamatos minőségellenőrzésével.

Folyamatos vizsgálatok tárgya olyan alacsony kockázatú csoportok meghatározása, ahol a nyirokcsomó-disszekció elhagyható lehet, anélkül, hogy ez onkológiai szempontból hátrányos kompromisszumot jelentene. A besorolás alapjául szolgáló tényezők a definitív műtét előtt, vagy az alatt viszonylag nagy biztonsággal meghatározhatóak. A jelenleg még kevésbé elérhető és nagyobb tévedési lehetőség kockázatát hordozó képalkotó vizsgálatok – elsősorban MRI – preoperatív végzése helyett, elsősorban az intraoperatív patológiai

vizsgálat javasolható az infiltráció fokának megállapítása céljából.

Természetesen az MR vizsgálatnak mindenképpen szerepe van azonban olyan esetekben, ahol a méhnyak alapállományának (stroma) infiltrációja is felvetődik, hiszen ilyenkor mindenképpen indokolt a szisztematikus kismencedei és PAO lymphadenectomia.

Saját anyagunkban a nyirokérrések daganatos beszűrtségét nem vizsgáltuk, a tanulmányok alapján ez egyébként is csak a végleges szövettani vizsgálat során határozható meg biztosan. Így ez elsősorban a kiegészítő kezelések javallatának felállításához illetve tervezéséhez szolgáltatathat többlet információkat.

Megjegyzendő, hogy beteganyagunkban a végleges szövettani értékelés során - az abrasio során nyert minta leletéhez képest - egyetlen esetben sem igazoltak kevésbé differenciált daganatot, amely szintén a méhtestrák centrumokban történő ellátásának szükségességét hangsúlyozza, ahol nagy tapasztalatú daganatpatológusok végzik a szövettani diagnosztikát.

A szövődmények aránya beteganyagunkban kifejezetten alacsony volt, a posztoperatív szakban bekövetkezett 2 halálozás mindegyike súlyos szív-érrendszeri társbetegséggel terhelt betegeknel történt. A lymphadenectomia késői szövődményeit (főleg krónikus lymphoedema) illetően Abu-Rustum és mtsai. 1289 lymphadenectomián átesett beteg kórtörténetét elemezték. Megállapították, hogy azokban a betegekben, ahol több mint 10 nyirokcsomót távolítottak el, lényegesen alacsonyabb volt a lymphoedema előfordulása, mint azokban, ahol kevésbé kiterjesztett (<10 eltávolított nyirokcsomó) volt a nyirokcsomó-disszekció (3.4% vs. 0%). Számos tanulmány

bizonyította továbbá, hogy a lymphadenectomia után sugárkezelésben részesülteknél is magasabb arányban kell szövődményekre számítani. Ez már más daganatoknál is bizonyítást nyert, így hangsúlyozni kell, hogy negatív nyirokcsomók esetében nem javasolt a kismedencei sugárkezelés. Tanulmányunkban elemeztük a betegek túlélési mutatóit is, bár éppen a retrospektív vizsgálatok nehézségei miatt az eredmények csak korlátozottan értékelhetők, különösen a lymphadenectomia túlélésre gyakorolt hatásának megítélésében. Mind a teljes, mind a daganatspecifikus túlélés vizsgálata kapcsán, a Kaplan-Meier-analízis során bizonyítottuk, hogy a lymphadenectomián átesett csoport túlélési mutatói valamivel jobbak voltak, bár szignifikáns eltérést nem lehetett igazolni.

6. Tudományos eredmények összegzése

1. A korai stádiumú, csak a méhtestre korlátozódó endometrium carcinoma esetén, bizonyos kockázati tényezők igazolásakor kismedencei és paraaortikus lymphadenectomia végzendő, amely jelenlegi ismereteink szerint fontos kórjóslati tényezőket tár fel, és szerepe van a stádium megállapításában is.
2. Bár a daganat differenciáltsága és a méhizomzat infiltrációjának foka független kockázati tényezők a nyirokcsomóáttétek vonatkozásában, célszerű rizikócsoportokba sorolni a betegeket, elsősorban az említett tényezők alapján.
3. Magunk is egyetértünk azzal az állásponttal, hogy biztosan csak a méhnyálkahártyára korlátozódó, G1-es vagy G2-es daganatok esetében a nyirokcsomó-disszekció elhagyható, de ezt a döntést csak a műtét alatti patológiai vizsgálatra lehet alapozni.
4. Amennyiben a műtét alatti fagyasztásos szövettani vizsgálat során a kismedencei nyirokcsomók negatívnak bizonyulnak, megfontolható a PAO lymphadenectomia elhagyása, de csak jól differenciált, korai daganatok esetében.
5. Megfelelő műtéti gyakorlat esetén intra- és posztoperatív szövődmények ritkán fordulnak elő a kismedencei és PAO lymphadenectomia kapcsán.
6. Amennyiben a daganat a méhnyak alapállományát (stroma) is érinti (pT2), a kismedencei és PAO lymphadenectomia mindenképpen elvégzendő, hiszen prognosztikai szempontból ez egy teljesen különálló csoport.
7. A műtét előtti képalkotó vizsgálatoknak főleg a méhnyak daganatos érintettségének megítélésében lehet szerepe, de ilyen esetekben is nélkülözhetetlen az intraoperatív patológiai vizsgálat.

8. A retrospektív vizsgálatunk adatainak értelmezését nehezíti, hogy a méhtestrák bizonyos kockázati tényezői egyben a rosszabb túlélésért is felelősek lehetnek, illetve a lymphadenectomiáról való döntéskor (műtéti teherbírókéesség megítélésekor) ezeket a tényezőket magunk is figyelembe vettük, vagyis a lymphadenectomizált csoport, kevésbé volt terhelt a túlélést is befolyásoló kísérőbetegségekkel.
9. A statisztikai elemzés során nyilvánvalóvá vált, hogy a prospektív vizsgálat során, amely vélhetőleg a lymphadenectomia túlélésre gyakorolt hatását is tisztázza, igen nagyszámú beteget kell vizsgálni, hogy az alcsoportok elemzése is értékelhető és a gyakorlatba átültethető eredményeket adjon.
10. Bár az erre vonatkozó adatok nem egységesek, pT2 stádiumú, endometrioid szövettani típusú méhtestrákok esetén nem szükséges kiterjesztett méheltávolítás végzése, mert az nem csökkenti sem a helyi kiújulás arányát, sem a nyirokcsomóáttétek előfordulásának valószínűségét, viszont a beteg későbbi életminőségét hátrányosan befolyásolhatja. Kiegészítő sugárkezeléssel megfelelő lokoregiánális kontroll érhető el. Saját anyagunkban ebben a betegcsoportban elsősorban távoli áttétek vezettek a betegek halálához, amely szintén az előbbi megfontolásokat hangsúlyozza.

7.Rövidítések jegyzéke

BSO: bilateralis salpingo-oophorectomia

FIGO: International Federation of Obstetrics and Gynecology

GOG: Gynecologic Oncology Group

LAD: lymphadenectomia

LAVH: laparoscóppal asszisztált vaginalis hysterectomia

LVSI: lympho-vascular space involvement

TAH: totalis abdominalis hysterectomia

PAO: paraaortikus

8. Irodalomjegyzék

1.Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? Am J Obstet Gynecol. 2008 Apr;198(4): 457.e1-5; discussion 457.e5-6.

2.Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging

3.Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. Gynecol Oncol. 2010 Mar;116(3):399-403.

4.Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2007 105:457-61.

5.Amant F. The use of lymph vessel markers to predict endometrial cancer outcome. Ann Surg Oncol. 2009 Oct;16(10):2882-7.

6.ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Epub 2008 Dec 16. Erratum in: Lancet. 2009 May 23;373(9677):1764.

7.ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):137-46.

8.Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN et al. Current issues in the management of endometrial cancer. Mayo Clin Proc. 2008 Jan;83(1):97-112. Review.

9.Bassarak N, Blankenstein T, Brüning A et al. Is lymphadenectomy a prognostic marker in endometrioid adenocarcinoma of the human endometrium? BMC Cancer. 2010 May 21;10:224.

10.Bősze P, Németh M, Langmár Z és mtsa. Méhtestrák - a nyirokcsomók eltávolításának kérdése. Nőgyógy Onkol 2010,1:13-18.

- 11. Bősze P,** Pálfalvi L, Ungár L és mtsa: Méhtestrák - az első stádiumú mirigyrák sugárkezelésének megfontolásai. Nőgyógy Onkol. 2010,1:20-26.
- 12. Chan JK,** Kapp DS, Cheung MK et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid
- 13. Chan JK,** Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. Lancet Oncol. 2007 Sep;8(9):831-41. Review.
- 14. Chang SJ,** Kong TW, Kim WY et al. Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. Ann Surg Oncol. 2011 Jan;18(1):58-64.
- 15. Chiang AJ,** Yu KJ, Chao KC et al. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. Gynecol Oncol. 2010 Dec 29. [Epub ahead of print]
- 16. Creasman W.** Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):109.
- 17. Creasman WT,** Morrow CP, Bundy BN etv al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
- 18. Delpech Y,** Barranger E. Management of lymph nodes in endometrioid uterine cancer. Curr Opin Oncol. 2010 Sep;22(5):487-91.
- 19. Dewdney SB,** Mutch DG. Evidence-based review of the utility of radiation therapy in the treatment of endometrial cancer. Womens Health (Lond Engl). 2010 Sep;6(5):695-703; dilemma? Gynecol Oncol. 2009 May;113(2):163-9.
- 20. Dowdy SC,** Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer: when, not if. Lancet. 2010 Apr 3;375(9721):1138-40. Epub 2010 Feb 24.
- 21. El-Ghobashy AE,** Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. Eur J Surg Oncol. 2009 Jul;35(7):675-85.
- 22. Fotopoulou C,** Savvatis K, Kraetschell R et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification

of predictive factors for lymph-node status. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Apr;149(2):199-203.

23.Fujimoto T, Fukuda J, Tanaka T. Role of complete para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009 Feb;21(1):10-4.

24.Ghaemmaghami F, Aminimoghaddam S, Modares-Gilani M et al. Assessment of gross examination and frozen section of uterine specimen in endometrial cancer patients. Arch Gynecol Obstet. 2010 Dec;282(6):685-9.

25.Hacker NF, Friedlander M. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF. Gynecologic Oncology, LWW, 2010, pp. 396-441.

26.Hiura M, Nogawa T, Matsumoto T et al. Long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2010 Aug;20(6):1000-5.

27.Holland C. Unresolved issues in the management of endometrial cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Jan;11(1):57-69.

28.Karube Y, Fujimoto T, Takahashi O et al. Histopathological prognostic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrioid uterine cancer. Gynecol Oncol. 2010 Aug 1;118(2):151-4.

29.Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. Int J Gynecol Cancer. 2008 Nov-Dec;18(6):1163-8.

30.Kinkel K, Forstner R, Danza FM et al and European Society of Urogenital Imaging. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. Eur Radiol. 2009 Jul;19(7):1565-74.

31.Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. Eur Radiol. 2009 Jun;19(6):1529-36.

32.Kitajima K, Murakami K, Kaji Y et al. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. AJR Am J Roentgenol. 2010 Sep;195(3):737-43.

33.Kitchener HC. To stage or not to stage? That is the question: (with apologies to Shakespeare). Int J Gynecol Cancer. 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S55-6.

- 34.Koh** WJ. Early stage endometrial cancer: to radiate or not to radiate--that is the question. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):271-4.
- 35.Kong** TW, Lee KM, Cheong JY et al. Comparison of laparoscopic versus conventional open surgical staging procedure for endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2010 Jun;21(2):106-11.
- 36.Langmár** Z, Szabó I. A laparoscopia szerepe a korai stádiumú méhtestrák kezelésében. *Orv Hetil* 2010,
- 37.Lee** JY, Jung DC, Park SH et al. Preoperative prediction model of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Nov;20(8):1350-5.
- 38.Lee** KB, Ki KD, Lee JM et al. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study.
- 39.Lee** TS, Kim JW, Kim DY, Kim YT, Lee KH, Kim BG, McMeekin DS. Necessity of radical hysterectomy for endometrial cancer patients with cervical invasion. *J Korean Med Sci.* 2010 Apr;25(4):552-6. Epub 2010 Mar 19.
- 40.Leitao** MM Jr, Barakat RR. Advances in the management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]
- 41.Levenback** C. Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2 Suppl):S42-3.
- 42.Mais** V, Cirronis MG, Piras B et al. Intraoperative lymphatic mapping techniques for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Jan;11(1):83-93.
- 43.Mais** V, Peiretti M, Gargiulo T et al. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Apr 1;101(5):408-12.
- 44.Mariani** A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008 Apr;109(1):11-8.
- 45.Mariani** A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive

endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):200-8.

46.Mariani A, El-Nashar SA, Dowdy SC. Lymphadenectomy in endometrial cancer: which is the right question? *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S52-4.

47.Mariani A, Keeney GL, Aletti G et al. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):833-8.

48.Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol*. 2002 Dec;87(3):274-80.

49.May K, Bryant A, Dickinson HO et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007585. Review. 2011 Jan;11(1):83-93. 20638900.

50.Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):763-71. *Oncol*. 2011 Jan;18(1):58-64.

51.Nezhat FR, Chuang L. Clinical commentary regarding endometrial cancer and lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Jul-Aug;16(4):381-3.

52.Nomura H, Aoki D, Suzuki N et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):799-804.

53.Panici PB, Scambia G, Baiocchi G et al. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 1992 Apr;79(4):498-502.

54.Panici PB, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.

55.Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Feb;108(2):176.

56.Resnick KE, Cohn DE, Fowler JM. Role of lymphadenectomy in the staging of endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Jul;6(7):382-4.

- 57.Sala E**, Rockall A, Kubik-Huch RA. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol*. 2010 Nov 27. [Epub ahead of print]
- 58.Sato S**, Itamochi H, Shimada M et al. Preoperative and intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul;19(5):884-7.
- 59.Seracchioli R**, Mabrouk M, Manuzzi L et al. Role of laparoscopic hysterectomy in the management of endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Aug;20(4):337-44.
- 60.Seracchioli R**, Solfrini S, Mabrouk M et al. Controversies in surgical staging of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:181963. Epub 2010 Jun 23.
- 61.Smith DC**, Macdonald OK, Lee CM et al. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Mar-Apr;18(2):255-61.
- 62.Soliman PT**, Frumovitz M, Spannuth W et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2010 Nov;119(2):291-4.
- 63.TODO Y**, Kato H, Kaneuchi M et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
- 64.TODO Y**, Yamamoto R, Minobe S et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2010 Oct;119(1):60-4.
- 65.Tong SY**, Lee JM, Lee JK et al. Efficacy of Para-Aortic Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrioid Uterine Corpus Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec 7. [Epub ahead of print]
- 66.Uccella S**, Mariani A, Nagorney DM et al. Resection of the inferior vena cava for an isolated para-aortic recurrence of endometrial cancer: report of a case. *Gynecol Oncol*. 2010 Oct;119(1):167-8.
- 67.Uccella S**, Podratz KC, Aletti GD et al. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet*. 2009 Apr 4;373(9670):1170; author reply 1170-1.

- 68.Yoon** JH, Yoo SC, Kim WY et al. Para-aortic lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial cancer confined to the uterine corpus. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec;17(12):3234-40.
- 69.Vandenput** I, Vanhove T, Calster BV et al. The use of lymph vessel markers to predict endometrial cancer outcome. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr;20(3):363-7.
- 70.Vergote** I, Amant F, Neven P. Laparoscopic hysterectomy for early endometrial cancer. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):707-8.
- 71.Walji** N, Fernando IN. The role of lymphadenectomy from the point of the clinical oncologist. *CME J Gynecol Oncol*, 2008;13:69-69.
- 72.Walsh** CS, Karlan BY. Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1660-1.
- 73.Zivanovic** O, Abu-Rustum NR, Sheinfeld J: Teroperitoneal lymph node dissection. In: Levine DA, Barakat RR, Abu-Rustum NR. *Atlas of procedures in gynecologic oncology*. Informa Healthcare Press, UK, 2008, pp. 117-122.

9.Saját publikációk és előadások jegyzéke

Angol nyelvű közlemények (Σ IF:7.495):

- 1.**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 Gynaecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0.614**
- 2.**Langmár Z**, Németh M, Vleskó G, Bősze P: HE4 - a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0.614**
- 3.Székely B, Szentmártoni Gy, Szász AM, **Langmár Z**, Dank M: Primary systemic therapy in breast cancer - an update for gynecologic oncologists. Eur J Gynaecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0.614**
- 4.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 Gynaecol Oncol, 2011 (accepted for publication) **IF:0,614**
- 5.**Langmár Z**, Pecszenka L, Vlesko G, Németh M, Orosz Zs: A clinocopathological analysis of phyllodes tumours of the breast. Eur J Gynecol Oncol, 2011 (submitted with corrections after first review) **IF:0.614**
- 6.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, 2010;31(6):636-40. **IF: 0.614**
- 7.Demendi Cs, **Langmár Z**, Bánhidly F, Börzsönyi B, Csatlós É, Joó JG: Successful operative management of an intact second-trimester abdominal pregnancy with preoperative selective catheter embolisation and postoperative methotrexate therapy. Med Sci Monit, 2011 (accepted for publication) **IF:1.543**
- 8.Rurik I, **Langmár Z**, Márton H, Kovács E, Szigethy E, Ilyés I. Knowledge, motivation, and attitudes of Hungarian family physicians toward pandemic influenza vaccination in the 2009/10 influenza season: questionnaire study. Croatian Med J, 2011 (accepted for publication) **IF: 1.3**
- 9.Paál A, Hegyaljay R, Iványi K, Vlesko G, **Langmár Z**: Women's knowledge about cervical cancer. Clin Exp Medical J, 2011 (accepted for publication)

10. **Langmár Z**: The striving life and career of József Béres. Clin Exp Med J, 2011 (accepted for publication)

11. Szabó I, **Langmár Z**, Fontányi Z, Sobel G, Galamb Á, Zergényi-Molnár D, Pajor A: Selective chromopertubation via hysteroscopic tubal canulation. Clin Exp Med J, 2010 (accepted for publication, Ref. Ms.No.CEMED_2009_6)

12. **Langmár Z**, Iványi K, Szabó I: Successful laparoscopic management of a non-communicating rudimentary horn pregnancy. Clin Exp Med J, 2010 (accepted for publication, Ref: Ms.No.CEMED_2009_7)

13. **Langmár Z**, Németh M, Iványi K, Harsányi L, Dank M, Kazy Z: Primary adenocarcinoma of the rectovaginal septum without associated endometriosis. Clin Exp Med J. 2010, 1:203-206.

14. Czeizel E, Puho E, **Langmár Z**, Ács N, Bánhidly F: Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148(2), 135-140.
IF:1.582

15. **Langmár Z**, Iványi K, Bánhidly F, Torgyík L, Dank M: Procedures for fertility preservation in female cancer patients. Clin Exp Med J, 2009, 3(1):15-24.

16. Vermes G, Ács N, Szabó I, **Langmár Z**, Járay B, Bánhidly F: Simultaneous bilateral occurrence of a mixed mesodermal tumor and cystadenocarcinoma in the ovary. Pathol Oncol Res, 2004, Vol10, 2:117-120.

Magyar nyelvű közlemények:

1. **Langmár Z**, Németh M, Babarczi E, Borgulya G, Siklós P, Pálfalvi L, Ungár L, Bősze P: A regionális nyirokcsomók daganatos érintettségének vizsgálata patológiai T1 és T2 stádiumú méhtestrákok esetében. Nőgyógy Onkol, 2011 (közlésre elfogadva)

2. **Langmár Z**, Németh M, Bősze P: A HE4 szérumban daganatjelző szerepe a petefészekrák diagnosztikájában. Nőgyógy Onkol, 2011 (közlésre elfogadva)

3. Pánczél Z, Sára L, Tóth P, Keller É, Hubay M, **Langmár Z**, Pajor A: Spontán aortaruptura várandósság alatt - esetbemutató. Orv Hetil, 2011 (közlésre elfogadva)

4. **Langmár Z**, Sziller P: Endometriosis. Orv Hetil, 2011 (közlésre elfogadva)
5. Sziller P, **Langmár Z**: Legújabb laparoscopos technikák a nőgyógyászat területén. Orv Hetil, 2011 (közlésre elfogadva)
6. **Langmár Z**, Vleskó G: Várandósság és rosszindulatú daganatok. Hippokrates, 2011 (közlésre elfogadva)
7. Vonnák E, Sipos M, **Langmár Z**, Pajor A: Várandósság alatt fellépő vena jugularis thrombosis. Orv Hetil, 2011 (közlésre elküldve)
8. Szabó I, **Langmár Z**, Sobel G: Endometriumablációs eljárások. Orv Hetil, 2011 (közlésre elküldve)
9. Bánhidy F, Kiss Csitári I, Koppány Cs, **Langmár Z**, Nagy S, Pál A, Pap K, Pete I, Rigó J, Szilágyi I, Tóth Z: A méhestrák időszerű kérdései. Nőgyógyászati Onkológia, 2010, 15:140-143.
10. **Langmár Z**, Pecsenka L, Vleskó G, Németh M, Orosz Zs: A phyllodes emlődaganatok klinikopatológiája. Nőgyógy Onkol, 2011 (közlésre elfogadva)
11. **Langmár Z**, Vleskó G, Pecsenka L, Orosz Zs: Az emlő phyllodes daganatai. Orv Hetil, 2011, 152(8):303-6.
12. **Langmár Z**: Probiotikumok szerepe a hüvelyflóra egyensúlyának fenntartásában és kóros állapotok megelőzésében. Nőgyógyászati Onkológia, 2010, 15:130-131.
13. Németh M, **Langmár Z**: A radikális méheltávolítás minőségbiztosításának kérdései. Nőgyógy Onkol, 2010, 15:123-129.
14. **Langmár Z**, Vleskó G: A hősokk fehérjék lehetséges szerepe a petefészekrák kezelésében. Orv Hetil, 2010, 152(3):92-5.
15. Szentmártoni Gy, **Langmár Z**, Dank M: A daganatos betegséghez társuló cachexia klinikuma. Medicus Universalis, 2011 (közlésre elfogadva)
16. **Langmár Z**: Endometriosis. Csaláadorvosi Fórum. Praxiskalauz Szupplementum 2, 2011, 2 (közlésre elfogadva)
17. Székely B, **Langmár Z**, Somlai K, Szentmártoni Gy, Szalay K, Korompay A, Szász AM, Kulka J, Bánhidy F, Dank M: A várandósság alatti emlőrák kezelése. Orvosi Hetilap, 2010, 151 (32):1299-1303.

18. **Langmár Z**, Vleskó G, Németh M: A policisztás petefészek szindróma klinikuma. Családorvosi Fórum, 2010, 7-8:30-33.
19. **Langmár Z**, Szabó I: Laparoscopia szerepe a korai stádiumú méhtestrák ellátásában. Orvosi Hetilap, 2010, 42:1748-1752.
20. **Langmár Z**: Béres József küzdelmes életútja. Orvosi Hetilap, 2010, 32:1307-1308.
21. **Langmár Z**, Németh M: Hozzászólás a női termékenység megőrzésének témaköréhez. Orv Hetil, 2010, 35:1434.
22. **Langmár Z**: Orvosi hivatásunk gyötrelmei. Magyar Reumatológia, 2010, 51, 109-112.
23. **Langmár Z**: Emberszeretet és elkötelezett hivatástudat. Kiről vehetünk példát manapság? Orvosi Hetilap, 2010,
24. Székely B, Madaras L, Szentmártoni Gy, Szász AM, Baranyák Zs, Szittya L, Torgyík L, Zergényi É, Borbényi E, Kenessey I, Korompay A, **Langmár Z**, Bánhidy F, Kulka J, Dank M: A fiatal-, és időskori emlőrák összehasonlítása klinikopatológiai jellemzőik alapján. Magyar Onkológia, 2010, 54, 21-28.
25. Sobel G, **Langmár Z**, Tömösváry Z, Pajor A, Szabó I: Hogyan javítható a páciensek tájékozottsága a végzett műtétek kapcsán? - Megfontolások a mindennapi gyakorlat számára. Orvosi Hetilap, 2010, 151(20), 822-7.
26. Szabó I, **Langmár Z**, Fontányi Z, Pajor A, Sobel G: A petevezető vizsgálatának rövid története. Nőorvosok Lapja, 2010, 73 (3), 149-152.
27. **Langmár Z**, Vleskó G: A klimakteriális panaszok nem hormonális kezelésének lehetőségei. Hippocrates, 2010, 2, 69-71.
28. Csomai Z, **Langmár Z**: Vitaminok, ásványi anyagok szerepe a várandósság és a szoptatás alatt. Hippocrates, 2010, 2, 72-76.
29. Bálint L, **Langmár Z**: Emésztőrendszeri kórképek a várandós időszakban. Hippocrates, 2010, 2, 77-80.
30. Bősze P, Németh M, **Langmár Z**, Siklós P: Méhtestrák - a nyirokcsomók eltávolításának kérdése. Nőgyógyászati Onkológia, 2010, 15(1), 13-18.
31. Dank M, Szentmártoni Gy, Székely B, **Langmár Z**: Daganatos beteg fájdalomcsillapítása. Hippocrates, 2010, 2, 91-94.

32. **Langmár Z**: A polycystás ovarium syndroma diagnosztikája és terápiája. Orvosi Hetilap, 2010, 14, 584-586.
33. Paál A, Hegyaljay R, **Langmár Z**: A méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretek fontosságáról. Hippocrates, 2009, 2, 48-49.
34. **Langmár Z**: Ernst Wertheim, a radikális nőgyógyászati daganatsebészet úttörő egyénisége. Orvosi Hetilap, 2010, 10, 393-394.
35. **Langmár Z**: Policisztás petefészek szindróma - Fókuszban a hiperandrogén tünetek. Bőrgyógyász Info, 2010, 6/3, 76.
36. Szabó I, Sobel G, Pajor A, **Langmár Z**: A proximalis tuba occlusio klinikuma - diagnosztika és terápia. Orvosi Hetilap, 2010, 151 (27), 1106-10.
37. Szabó I, **Langmár Z**, Fontányi Z, Sobel G, Hazay M, Galamb Á, Zergényi-Molnár D, Sziller P, Pajor A: Szelektív chromopertubatio hysteroscopos kürt katéterezés útján. Orvosi Hetilap, 2010, 11, 453-456.
38. Hegyaljay R, Paál A, **Langmár Z**, Sobel G, Bánhidly F: Nők ismeretei a méhnyakrákról. Orvosi Hetilap, 2010, 8, 302-305.
39. **Langmár Z**, Németh M: A méhnyakrák klinikuma. Hippocrates, 2009, 2, 48-49.
40. **Langmár Z**, Börzsönyi B, Németh M: A női vizelettartási zavarok diagnosztikája és kezelése. Hippocrates, 2009, 2, 50-51.
41. Szabó I, **Langmár Z**, Sobel G, László Á: A Veres-tű története. Nőgyógyászati Onkológia, 2009, 14, 138.
42. **Langmár Z**, Németh M: A sürgősségi fogamzásgátlás néhány gyakorlati kérdése. Családorvosi Fórum, 2009, 10, 8-9.
43. **Langmár Z**, Németh M, Szabó I, Sobel G: A nőgyógyászati endoszkópos műtétek lehetséges szövődményei. Medicus Universalis, 2010, 1, 7-10.
44. Fekete F, **Langmár Z**: Megszületőben egy új interdiszciplináris szakterület - a szexuális medicina. Hippocrates, 2010, 1, 44.
45. Mátrai Z, Liskay G, Plotár V, Orosz Zs, Székely J, Hitre E, Bartal A, **Langmár Z**, Böcs K, Rényi-Vámos F, Sávolt Á, Tóth L: Dermatofibrosarcoma protuberans multidiszciplináris kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 2009, 41, 1894-1902.

46. Szabó I, Börzsönyi B, Demendi Cs, **Langmár Z**: Nem kommunikáló rudimeter szarvban kialakult terhesség sikeres eltávolítása laparoszkópia útján. Orvosi Hetilap, 2009, 150(11):513-515.
47. **Langmár Z**, Harsányi L, Székely E, Járay B, Csömör S, Kazy Z: A rectovaginalis sövény elsődleges adenocarcinomája az endometriosis egyidejű jelenléte nélkül. Orvosi Hetilap, 2008, 149(47):2251-2253.
48. Demendi Cs, **Langmár Z**, Bánhidly F, Ács N, Paulin F, Nemes B: Intakt második trimeszterbeli terhesség műtétes megoldása preoperatív szelektív embolizáció alkalmazásával. Nőorvosok Lapja, 2008, 71(2):91-94.
49. **Langmár Z**, Paragi P, Bánhidly F: A női termékenység megőrzésének lehetőségei rosszindulatú daganatos betegségek kezelése során. Hippocrates, 2008, 1:11-13.
50. **Langmár Z**, Tömösváry Z, Benyó G, Vas V, Bánhidly F: A köldökzsinórvérből származó őssejtek klinikai jelentősége. Védőnő, 2008, 1:41-43.
51. **Langmár Z**, Mátrai M, Bánhidly F, Csömör S: A termékenység megőrzésének lehetőségei rosszindulatú daganatos nőbetegek kezelése kapcsán. Orvosi Hetilap, 2008, 148(47):2219-2224.
52. **Langmár Z**, Gimes G, Szabó I: A méhnyakrák megelőzése vakcinációval. Csaláadorvosi Fórum, 2007, 3:26-28.
53. **Langmár Z**, Csömör S: A hámeredetű malignus petefészekdaganatok kezelése. Orvosi Hetilap, 2006, 147(34):1627-1632.
54. **Langmár Z**, Balogh E, Szigeti K, Bánhidly F: A petefészekrák kezelésének jelenlegi helyzete. Hippocrates, 2006, VIII(1):48-50.
55. **Langmár Z**, Balogh E, Szigeti K, Bánhidly F: Szupportív terápia a nőgyógyászati onkológiában. Csaláadorvosi Fórum, 2006, 8/1, 48-50.
56. **Langmár Z**, Ács N: A terhességi hypertonia klinikuma. Hippocrates, 2005, VII/1, 60-62.
57. Sobel G, Mericli M, **Langmár Z**, Vajda J, Bánhidly F, Paulin F: Rupturált intracranialis aneurysma műtéti megoldása terhesség alatt. Nőorvosok Lapja, 2005, 68, 134-145.

58. Gimes G, **Langmár Z**, Sziller P, Melczer Zs: A kismedencei gyulladásos megbetegedések mint az STD tünete. Magyar Venerológiai Archívum, 2004, VII(1),13-20.
59. Szabó I, Sziller P, **Langmár Z**, Sebestyén A, Paulin F: Tuboscopia (falloscopia): új diagnosztikus és terápiás lehetőség. Nőorvosok Lapja, 2004, 67,179-182. (Nívódíjas közlemény)
60. Ács N, Mericli M, Vermes G, **Langmár Z**: A progesztogének szerepe és hatásai menopauzális hormonterápia során. Ca és Csont, 2004, 7(2):35-42.
61. Istók R, **Langmár Z**, Szabó I, Glasz T, Székely E, Bánhidly F, Ács N, Paulin F, Magyar É, Schaff Zs: Unilateralis Sertoli-sejtes androblastoma fiatal nő petefészkében. Orvosi Hetilap, 2004, (145) 13:693-696
62. Vermes G, Ács N, Szabó I, **Langmár Z**, Járay B, Bánhidly F: Simultaneous bilateral occurrence of a mixed mesodermal tumor and cystadenocarcinoma in the ovary. Pathology Oncology Research, 2004, Vol10, 2:117-120.
63. Melczer Zs, **Langmár Z**, Paulin F: Helyi ökoterápia alkalmazásával szerzett tapasztalataink terhes és nem terhes nők bakteriális vaginózisának kezelése során. Magyar Venerológiai Archívum, 2002, V,4:234-238.
64. Ács N, Vermes G, **Langmár Z**: Menopauzális hormonterápia: érvek és ellenérvek. Csaláadorvosi Fórum, 2004,3:29-34.
65. Bánhidly F, **Langmár Z**: A nőket jobban fenyegetik a fertőzések. Misszió Világ, 2002,2(6):2.
66. **Langmár Z**: A változókor klinikuma. Famulus Csaláadorvosi Magazin, 2001, IV(9):6-8.
67. **Langmár Z**: Hormonpótlás a posztmenopauzában. Famulus Csaláadorvosi Magazin, 2001, IV(10):12-14.
68. Melczer Zs, **Langmár Z**, Paulin F: Terhes és nem terhes nők bakteriális vaginosisának kezelése során helyi ökoterápia alkalmazásával szerzett tapasztalatok. Nőorvosok Lapja, 65:319-323 (2002)
69. **Langmár Z**, Orosz Zs: A lobularis emlőrákok klinikopatológiája, Orvosi Hetilap, 1999, 140(20):1099-1102.

Folyóirat referátumok közlemény formájában:

1. **Langmár Z:** A méhtestrák legújabb kérdései. Orv Hetil, 2009, 30:1434-5.
2. **Langmár Z:** Endometrioid adenocarcinoma kialakulása levonorgestrel-tartalmú méhnebelüli eszköz felhelyezését követően. Orv Hetil, 2009, 29:1420.
3. **Langmár Z, Németh M:** A szisztematikus kismedencei lymphadenectomia jelentősége korai stádiumú endometriumcarcinoma esetén. Orv Hetil, 2009, 44:2045.
4. **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.
5. **Langmár Z:** Súlyos gyógyszerindukált thrombocytopaenia trastuzumab kezelés kapcsán, amely nem jelentkezett lapatinib alkalmazásakor. Orv Hetil, 2009, 49:2244.
6. **Langmár Z:** Gyógyszerindukált thrombocytopaenia trastuzumab alkalmazása során: egy speciális kihívás a gyógyítható betegségben. Orv Hetil, 2009, 49:2244.
7. **Langmár Z, Németh M:** A petefészkek másodlagos daganatai. Gyakoriság, eredet és jellemzők. Orv Hetil, 2009, 50:2287.

Magyar nyelvű könyvfejezetek:

1. **Langmár Z:** Mola terhesség, choriocarcinoma. In: Paulin F. (szerk). Korszerű szülészeti-nőgyógyászat. Semmelweis Kiadó, 2010 (lektorálás alatt)
2. **Langmár Z:** Várandósság és rosszindulatú daganatok. In: Paulin F. (szerk). Korszerű szülészeti-nőgyógyászat. Semmelweis Kiadó, 2010 (lektorálás alatt)
3. **Langmár Z:** Méhenkívüli terhesség. In: Paulin F. (szerk). Korszerű szülészeti-nőgyógyászat. Semmelweis Kiadó, 2010 (lektorálás alatt)
4. **Langmár Z, Németh M:** A méhnyak daganatai. In: Tulassay Zs. (szerk.). Onkológia. Semmelweis Egyetem, 2011 (nyomdában)
5. **Langmár Z, Bánhidly F:** A méhtest rosszindulatú daganatai. In: Tulassay Zs. (szerk). Onkológia. Semmelweis Kiadó, 2011 (nyomdában)
6. **Langmár Z:** Gesztációs trofoblaszt-daganatok. In: Tulassay Zs. (szerk). Onkológia. Semmelweis Kiadó, 2011 (nyomdában)
7. **Langmár Z:** A hüvely daganatai. In: Tulassay Zs. (szerk). Onkológia. Semmelweis Kiadó, 2011 (nyomdában)
8. **Langmár Z:** A szeméremtest daganatai. In: Tulassay Zs. (szerk). Onkológia. Semmelweis Kiadó, 2011 (nyomdában)
9. **Langmár Z:** A szeméremtest és a hüvely rosszindulatú daganatai In: Dank M, Demeter J. Gyakorlati onkológia-onkohematológia. Melania Kiadó, 2011 (lektorálás alatt)

10. **Langmár Z**, Bánhidy F: A méhtest és a méhlepény rosszindulatú daganatai. In: Dank M, Demeter J. Gyakorlati onkológia-onkohematológia. Melania Kiadó, 2011 (lektorálás alatt)
11. **Langmár Z**: Időskori nőgyógyászat. In: Geriátria, gerontológia. Melania Kiadó, 2011 (lektorálás alatt)
12. Tömösváry Z, **Langmár Z**, Bánhidy F: Méhtest rosszindulatú daganatai. Klinikai Moduláris és Interdiszciplináris E-learning Tananyag. Semmelweis Egyetem, 2011 (lektorálás alatt)
13. Tömösváry Z, **Langmár Z**, Bánhidy F: Méhnyak daganatai. Klinikai Moduláris és Interdiszciplináris E-learning Tananyag. Semmelweis Egyetem, 2011 (lektorálás alatt)
14. Tömösváry Z, **Langmár Z**: Vagina daganatai. Klinikai Moduláris és Interdiszciplináris E-learning Tananyag - Onkológia. Semmelweis Egyetem, 2011 (lektorálás alatt)
15. Tömösváry Z, **Langmár Z**: Vulva tumorai. Klinikai Moduláris és Interdiszciplináris E-learning Tananyag. Semmelweis Egyetem, 2011 (lektorálás alatt)
16. Tömösváry Z, **Langmár Z**, Bánhidy F: Mola terhesség, choriocarcinoma. Klinikai Moduláris és Interdiszciplináris E-learning Tananyag. Semmelweis Egyetem, 2011 (lektorálás alatt)

Angol nyelvű könyvfejezetek:

1. Handbook of Gynecologic Cancer Medical Education Program (edited by the European School of Oncology). 2011 (in press) [3 fejezet]

Előadások (első szerzős):

1. Langmár Z: Női fogamzásgátlás. DEOEC Csaláadorvosi Továbbképzés, Debrecen, 2011 (felkért előadó)
2. Langmár Z: Aromatázgátlók nőgyógyászati mellékhatásai. Herceghalom, 2010 (felkért előadó)
3. Langmár Z: Fájdalomcsillapítás a háziiorvosi gyakorlatban transzdermális tapasszal. Háziiorvosi Továbbképzés, Göd, 2010 (felkért előadó)
4. Langmár Z: Onkológiai kórképek és kezelésük várandósság alatt. Csaláadorvosi Interdiszciplináris Fórum a Várandós Állapot Betegségeinek Kivizsgálásáról és Kezeléséről, Budapest, 2010 (felkért előadó)
5. Langmár Z: A daganatos fájdalom csillapítása. Richter Egészségnap, Vác, 2010 (felkért előadó)
6. Langmár Z: A termékenység megőrzésének lehetőségei a rákbetegek kezelése kapcsán. Petefészekrák Továbbképző Konferencia nővérek és szakasszisztensek részére, Tarcsl, 2010 (felkért előadó)

7. Langmár Z: A petefészekrák diagnosztikája. Onkológiai Továbbképző Konferencia, Herceghalom, 2010 (felkért előadó)
8. Langmár Z és mtsai: A termékenység megőrzésének lehetőségei rosszindulatú daganatos nőbetegek kezelése kapcsán. Fiatal Nőorvosok III. Kongresszusa, Siófok, 2007
9. Langmár Z, Csömör S: Sertoli-sejtes androblastoma fiatal nő petefészkekében. Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának Nemzeti Kongresszusa, Szombathely, 2004
10. Langmár Z: A kismedencei gyulladás korszerű terápiája. Magyar STD Társaság Nagygyűlése, Budapest, 2003 (felkért előadó)
11. Langmár Z: Új lehetőség az acne kezelésében. Magyar Dermatológiai Társulat Kozmetológiai Kongresszusa, Sopron, 2003 (felkért előadó)

Előadások (társszerzős):

1. Tömösváry Z, **Langmár Z**, Sobel G, Szabó I: Feltárásjavító felfüggesztések laparoscopos műtétekben. MNET Kongr., Debrecen, 2009
2. Szabó I, Sziller P, Sobel G, **Langmár Z**, Pajor A: Laparoscopos radikális hysterectomia (LRH). MNET Kongr., Debrecen, 2009
3. Vonnák E, Sziller P, **Langmár Z**, Csömör S, Pajor A, Szabó I: Fiatal nőbeteg stromasarcomájának endoscopos megoldása. MNET Kongr., Debrecen, 2009
4. Demendi Cs, Börzsönyi B, **Langmár Z**, Várbíró Sz, Szabó I: Endometrium ablációs módszerek összehasonlítása. Fiatal Nőorvosok Kongresszusa, Siófok, 2007

10. Táblázatok és ábrák

pT1	FIGO I	A daganat a méhre korlátozódik
pT1a	FIGO IA	A daganat a méhizomzat vastagságának kevesebb mint 50%-át infiltrálja
pT1b	FIGO IB	A daganat a méhizomzat vastagságának legalább a felét infiltrálja
pT2	FIGO II	A daganat a méhnyak állományát (stroma) infiltrálja
pT3	FIGO III	Helyi és/vagy regionális terjedés
pT3a	FIGO IIIA	A daganat infiltrálja a méh hashártyaborítékát vagy a függelékeket (direkt terjedés vagy áttét)
pT3b	FIGO IIIB	A daganat infiltrálja a hüvelyt vagy a parametriumot (direkt terjedés vagy áttét)
pN1	FIGO IIIC	Áttét a kismedencei és/vagy paraaortikus nyirokcsomókban
	- IIIC1	Kismedencei nyirokcsomóáttét
	- IIIC2	PAO nyirokcsomóáttét
pT4	FIGO IVA	A daganat infiltrálja a hólyag és/vagy a bél nyálkahártyáját
M1	FIGO IVB	Távoli áttét

1. táblázat: A méhtestrák pTNM-osztályozása és FIGO-szerinti stádiumai (2009-es, módosított beosztás)

[Megjegyzések:

1. A hasúri mosófolyadék citológiai vizsgálata nem része módosított stádiumbeosztásnak.
2. Az endocervicalis mirigyek érintettsége esetén nem beszélünk II. (illetve pT2) stádiumról.
3. A lymphadenectomia során, az UICC (International Union Against cancer) irányelvei alapján lehetőség szerint legalább 6 nyirokcsomó eltávolítása és szövettani értékelése szükséges a korrekt diagnózishoz]

Stádiumok	Grade (LAD nélküli/LAD csoport)	Kismedencei nyirokcsomók pozitív/negatív	PAO nyirokcsomók pozitív/negatív	Kismedencei nyirokcsomók negatívak/PAO nyirokcsomók pozitívak
pT1a (22 eset)	G1 (15/5) G2 (7/3) G3 (0/0)	0 5 0 3 0 0	0 0 0 0 0 0	0 0 0
pT1b (135 eset)	G1 (47/25) G2 (61/42) G3 (27/21)	1 24 2 40 5 16	0 1 0 3 4 6	0 0 0
pT1c (37 eset)	G1 (9/4) G2 (21/9) G3 (7/7)	0 4 1 8 1 6	0 0 0 0 1 1	0 0 0
pT2a (10 eset)	G1 (1/1) G2 (6/5) G3 (3/3)	0 1 0 5 0 3	0 0 0 0 0 0	0 0 0
pT2b (23 eset)	G1 (3/3) G2 (12/9) G3 (8/6)	0 3 2 7 3 3	0 0 1 0 1 0	0 1 1

2.táblázat: pT1 és pT2 stádiumú méhtestrákos esetek megoszlása a grade, valamint a nyirokcsomók érintettsége vonatkozásában (összesen 227 eset)

Stádium	Grade	Pozitív kismedencei nyirokcsomók	Pozitív PAO nyirokcsomók
pT1a (22)	G1(15-5) G2(7-3) G3(0-0)	0-43% 0-56% 0-100%	0-100% 0-100% 0-100%
pT1b (135)	G1 (47-25) G2 (61-42) G3 (27-21)	0-20% 1-16% 10-43%	0-95% 0-56% 17-69%
pT1c (37)	G1 (9-4) G2 (21-9) G3 (7-7)	0-49% 1-43% 1-51%	0-100% 0-100% 3-97%
pT2a (10)	G1 (1-1)csK G2 (6-5)csK G3 (3-3)csK	0-95% 0-43% 0-56%	0-100% 0-100% 0-100%
pT2b (23)	G1 (3-3) G2 (12-9) G3 (8-6)	0-56% 6-55% 19-81%	0-100% 5-100% 5-100%

3.táblázat: A pozitív nyirokcsomók előfordulásának valószínűsége Wilson-féle konfidencia számítással (95%-os CI)

	n (betegszám)	5 éven belül	5 éven túl
Összes beteg	22	3	19 (86%)
LAD nélkül	14	3	11 (78.57%)
LAD	8	1	7 (87.5%)

4.táblázat: pT1a stádiumú daganatban szenvedő betegek túlélése

	n	5 éven belül	5 éven túl
Összes beteg	135	51	84 (62%)
LAD nélkül	47	18	31 (65.95%)
LAD	88	23	53 (60.2%)
Pozitív kismedencei nyirokcsomó	8	8	0
Pozitív PAO nyirokcsomó	2	2	0

5.táblázat: pT1b stádiumú daganatban szenvedő betegek túlélése

	n	5 éven belül	5 éven túl
Összes beteg	37	17	20 (54%)
LAD nélkül	17	8	9 (52.9%)
LAD	20	9	11 (55%)
Pozitív nyirokcsomó	2	1	1
Pozitív PAO nyirokcsomó	1	1	0

6.táblázat: pT1c stádiumú daganatban szenvedő betegek túlélése

	n	5 éven belül	5 éven túl
Összes beteg	10	2	8 (80%)
LAD nélkül	1	1	0
LAD	9	2	7 (77.7%)
Pozitív nyirokcsomó	0		

7.táblázat: pT2a stádiumú daganatban szenvedő betegek túlélése

	n	5 éven belül	5 éven túl
Összes beteg	23	18	5 (21.7%)
LAD nélkül	5	4	1 (20%)
LAD	18	13	5 (27.7%)
Pozitív nyirokcsomó	5	4	1
Pozitív PAO nyirokcsomó	2	2	0

8.táblázat: pT2b stádiumú daganatban szenvedő betegek túlélése

	OR	2,5% CI	97.5% CI
pT1a	0.00	–	–
pT1b	1.00	1.00	1.00
pT1c	0.88	0.12	4.14
pT2a	0.00	–	–
pT2b	3.50	0.88	13.39
G1	0.39	0.02	2.06
G2	1.00	1.00	1.00
G3	4.07	1.24	15

9.táblázat: Pozitív kismedencei nyirokcsomók esélyhányadosai
(Referencia csoport: pT1b, G2; OR: odds ratio, CI: konfidencia intervallum)

	1. csoport	2. csoport	3. csoport	4. csoport
Negatív kismedencei nyirokcsomó (n)	8	24	60	14
Pozitív kismedencei nyirokcsomó (n)	0	1	7	2
Összes eset	8	25	67	16
Nyirokcsomó-pozitív esetek százalékos megoszlása	0.00%	4.0%	10.4%	12.5%

10.táblázat: Kismedencei nyirokcsomók daganatos érintettsége a kockázati csoportokban (n:betegszám)

1. csoport: pT1a G1/2
2. csoport: pT1a G3 vagy pT1b G1
3. csoport: pT1b G2/3 vagy pT1c G1
4. csoport: pT1c G2/3

[Lee és mtsai. tanulmánya alapján]

	OR	2.5% CI	97.5% CI
1. csoport	0.00	–	–
2. csoport	1.00	1.00	1.00
3. csoport	2.80	0.46	53.80
4. csoport	3.45	0.30	77.81

11.táblázat: Kismedencei nyirokcsomók daganatos érintettségének esélyhányadosai a kockázati csoportokban
(Referenciacsoport: 1. csoport; OR: odds ratio, CI: konfidencia intervallum)

	pT1a	pT1b	pT1c	pT2a	pT2b
G1	0	4%	0	0	0
G2	0	5%	11%	0	22%
G3	0	24%	14%	0	50%

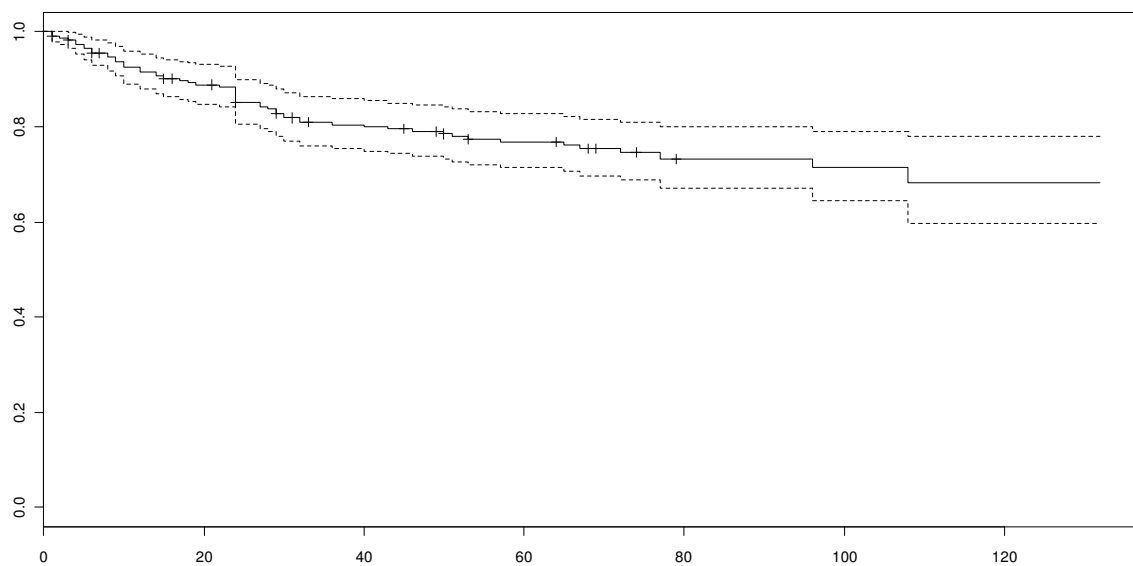
12.táblázat: Pozitív nyirokcsomóval rendelkező betegek százalékos aránya a patológiai stádium és a differenciáltság szerinti bontásban

	pT1a	pT1b	pT1c	pT2a	pT2b
G1	5	24	4	1	3
G2	3	40	8	5	7
G3	0	16	6	3	3

13.táblázat: Negatív kismedencei nyirokcsomóval rendelkező betegek száma a patológiai stádium és a differenciáltság szerinti bontásban

	pT1a	pT1b	pT1c	pT2a	pT2b
G1	0	1	0	0	0
G2	0	2	1	0	2
G3	0	5	1	0	3

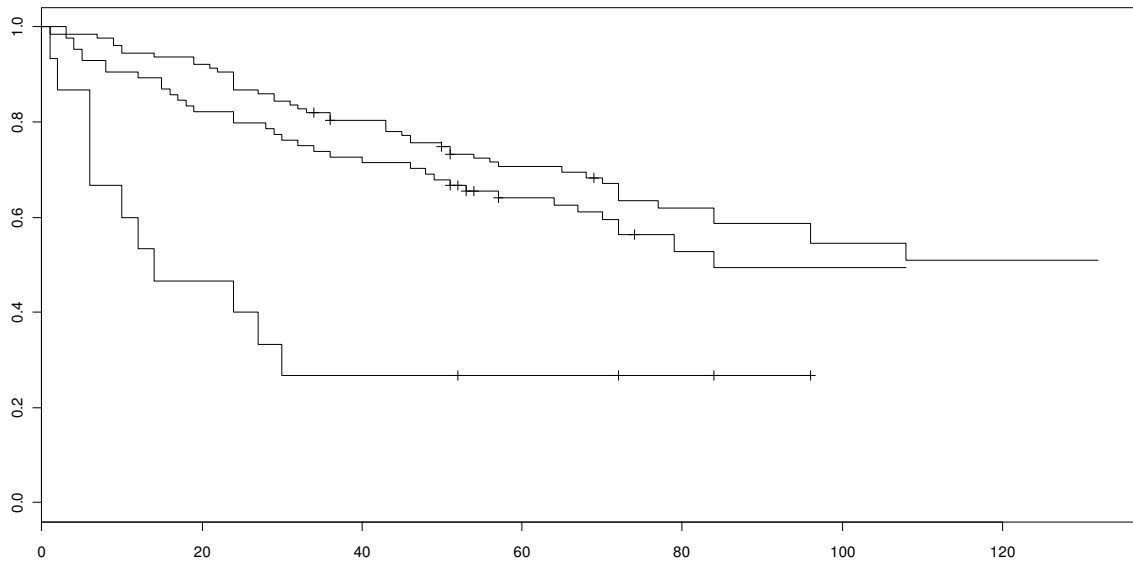
14.táblázat: Pozitív kismedencei nyirokcsomóval rendelkező betegek száma a patológiai stádium és a differenciáltság szerinti bontásban



1. ábra: A 227 endometrioid adenocarcinoma miatt operált beteg Kaplan-Meier-szerinti összesített túlélési görbéje 95%-os konfidencia sávban (halálokok megkülönböztetése nélkül, hónapokban számolva)

hónap	n	halál	cenz.	túlélés	standard hiba	95%-os CI	határai
1	227	3	0	0.987	0.00758	0.972	1.000
2	224	1	0	0.982	0.00873	0.965	1.000
3	223	2	0	0.974	0.01065	0.953	0.995
4	221	2	0	0.965	0.01224	0.941	0.989
5	219	2	0	0.956	0.01362	0.930	0.983
6	217	3	0	0.943	0.01542	0.913	0.973
7	214	1	0	0.938	0.01597	0.908	0.970
8	213	2	0	0.930	0.01699	0.897	0.963
9	211	2	0	0.921	0.01793	0.886	0.957
10	209	3	0	0.907	0.01923	0.871	0.946
12	206	2	0	0.899	0.02003	0.860	0.939
14	204	2	0	0.890	0.02078	0.850	0.932
15	202	2	0	0.881	0.02149	0.840	0.924
16	200	1	0	0.877	0.02183	0.835	0.920
17	199	1	0	0.872	0.02216	0.830	0.917
18	198	1	0	0.868	0.02248	0.825	0.913
19	197	3	0	0.855	0.02339	0.810	0.902
21	194	1	0	0.850	0.02369	0.805	0.898
22	193	1	0	0.846	0.02397	0.800	0.894
24	192	8	0	0.811	0.02601	0.761	0.863
27	184	2	0	0.802	0.02646	0.752	0.855
28	182	1	0	0.797	0.02668	0.747	0.851
29	181	3	0	0.784	0.02731	0.732	0.840
30	178	2	0	0.775	0.02770	0.723	0.832
31	176	1	0	0.771	0.02789	0.718	0.828
32	175	2	0	0.762	0.02826	0.709	0.820
33	173	1	0	0.758	0.02844	0.704	0.816
34	172	1	1	0.753	0.02861	0.699	0.812
36	170	3	1	0.740	0.02912	0.685	0.799
40	166	1	0	0.736	0.02928	0.680	0.795
43	165	3	0	0.722	0.02975	0.666	0.783
45	162	1	0	0.718	0.02990	0.661	0.779
46	161	3	0	0.704	0.03032	0.647	0.766
48	158	1	2	0.700	0.03046	0.643	0.762
49	155	1	0	0.695	0.03059	0.638	0.758
50	154	1	1	0.691	0.03073	0.633	0.754
51	152	3	2	0.677	0.03111	0.619	0.741
53	145	1	1	0.673	0.03125	0.614	0.737
54	143	1	1	0.668	0.03138	0.609	0.732
56	141	1	2	0.663	0.03151	0.604	0.728
57	138	2	3	0.654	0.03178	0.594	0.719
64	103	1	0	0.647	0.03210	0.587	0.713
65	102	1	0	0.641	0.03240	0.580	0.708
67	101	1	0	0.634	0.03270	0.574	0.702
68	100	1	0	0.628	0.03298	0.567	0.696
70	98	2	0	0.615	0.03353	0.553	0.685
72	96	5	32	0.583	0.03471	0.519	0.655
77	58	1	0	0.573	0.03554	0.508	0.647
79	57	1	0	0.563	0.03631	0.496	0.639
84	56	3	15	0.533	0.03832	0.463	0.614
96	38	2	13	0.505	0.04112	0.430	0.592
108	23	1	13	0.483	0.04481	0.403	0.579

15.táblázat: Teljes túlélés (OS) részletes adatai (n: esetszám, CI: konfidencia intervallum)



2. ábra: Teljes túlélés a különböző csoportokban (alsó görbe - pozitív kismedencei nyirokcsomók, középső görbe - nem történt lymphadenectomia, felső görbe - negatív kismedencei nyirokcsomók, n:227)

negatív kismedencei nyirokcsomók esetén

hónap	n	haláleset	ent.	cen.	túlélés	std.hiba	95%-os CI határai	
1	128	2	0	0	0.984	0.0110	0.963	1.000
7	126	1	0	0	0.977	0.0134	0.951	1.000
9	125	2	0	0	0.961	0.0171	0.928	0.995
10	123	2	0	0	0.945	0.0201	0.907	0.986
14	121	1	0	0	0.938	0.0214	0.896	0.980
19	120	2	0	0	0.922	0.0237	0.877	0.970
21	118	1	0	0	0.914	0.0248	0.867	0.964
22	117	1	0	0	0.906	0.0258	0.857	0.958
24	116	5	0	0	0.867	0.0300	0.810	0.928
27	111	1	0	0	0.859	0.0307	0.801	0.922
29	110	2	0	0	0.844	0.0321	0.783	0.909
31	108	1	0	0	0.836	0.0327	0.774	0.903
32	107	1	0	0	0.828	0.0333	0.765	0.896
33	106	1	0	0	0.820	0.0339	0.756	0.890
36	104	2	0	1	0.805	0.0351	0.739	0.876
43	101	3	0	0	0.781	0.0366	0.712	0.856
45	98	1	0	0	0.773	0.0371	0.703	0.849
46	97	2	0	0	0.757	0.0380	0.686	0.835
50	93	1	0	1	0.749	0.0385	0.677	0.828
51	91	2	0	1	0.732	0.0394	0.659	0.813
54	88	1	0	0	0.724	0.0398	0.650	0.806
56	87	1	0	2	0.716	0.0402	0.641	0.799
57	84	1	0	2	0.707	0.0406	0.632	0.791
65	59	1	0	0	0.695	0.0416	0.618	0.782
68	58	1	0	0	0.683	0.0426	0.604	0.772
70	56	1	0	0	0.671	0.0436	0.591	0.762
72	55	3	0	12	0.634	0.0460	0.550	0.731
77	40	1	0	0	0.618	0.0475	0.532	0.719
84	39	2	0	9	0.587	0.0501	0.496	0.694
96	28	2	0	10	0.545	0.0546	0.448	0.663
108	16	1	0	6	0.511	0.0609	0.404	0.645

pozitív kismedencei nyirokcsomók esetén

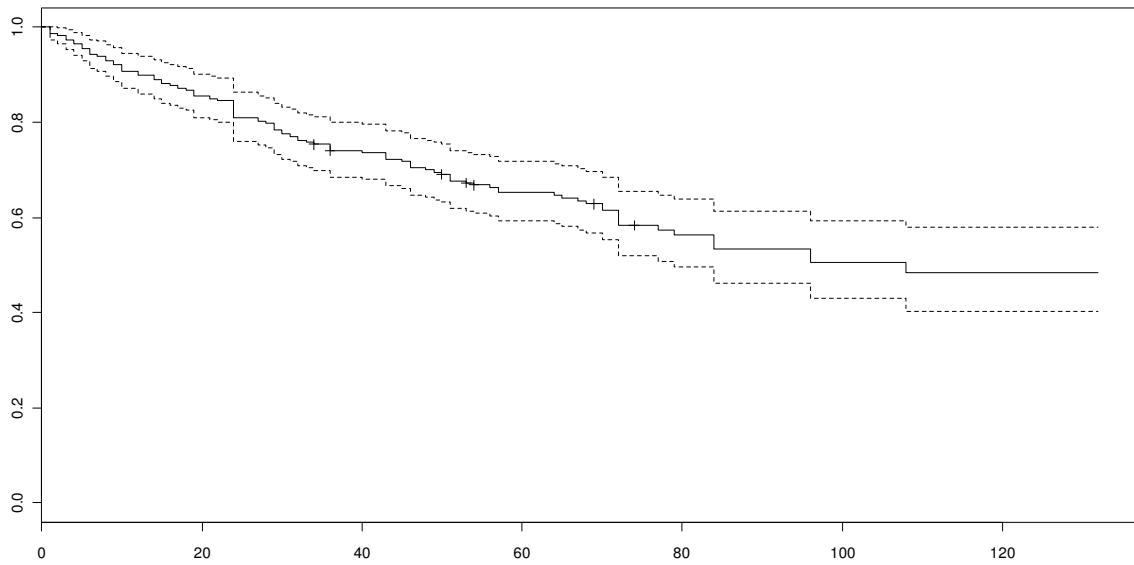
1	15	1	0	0	0.933	0.0644	0.815	1.000
2	14	1	0	0	0.867	0.0878	0.711	1.000
6	13	3	0	0	0.667	0.1217	0.466	0.953
10	10	1	0	0	0.600	0.1265	0.397	0.907
12	9	1	0	0	0.533	0.1288	0.332	0.856
14	8	1	0	0	0.467	0.1288	0.272	0.802
24	7	1	0	0	0.400	0.1265	0.215	0.743
27	6	1	0	0	0.333	0.1217	0.163	0.682
30	5	1	0	0	0.267	0.1142	0.115	0.617

nem lymphadenectomizált esetekben (Nx)

3	84	2	0	0	0.976	0.0166	0.944	1.000
4	82	2	0	0	0.952	0.0232	0.908	0.999
5	80	2	0	0	0.929	0.0281	0.875	0.985
8	78	2	0	0	0.905	0.0320	0.844	0.970
12	76	1	0	0	0.893	0.0337	0.829	0.962
15	75	2	0	0	0.869	0.0368	0.800	0.944
16	73	1	0	0	0.857	0.0382	0.785	0.935
17	72	1	0	0	0.845	0.0395	0.771	0.926
18	71	1	0	0	0.833	0.0407	0.757	0.917
19	70	1	0	0	0.821	0.0418	0.743	0.908
24	69	2	0	0	0.798	0.0438	0.716	0.888
28	67	1	0	0	0.786	0.0448	0.703	0.879
29	66	1	0	0	0.774	0.0456	0.689	0.869
30	65	1	0	0	0.762	0.0465	0.676	0.859
32	64	1	0	0	0.750	0.0472	0.663	0.849
34	63	1	0	0	0.738	0.0480	0.650	0.838
36	62	1	0	0	0.726	0.0487	0.637	0.828
40	61	1	0	0	0.714	0.0493	0.624	0.818
46	60	1	0	0	0.702	0.0499	0.611	0.807
48	59	1	0	0	0.690	0.0504	0.598	0.797
49	58	1	0	0	0.679	0.0510	0.586	0.786
51	57	1	0	1	0.667	0.0514	0.573	0.775

53	54	1	0	1	0.654	0.0519	0.560	0.764
57	51	1	0	1	0.641	0.0525	0.546	0.753
64	41	1	0	0	0.626	0.0535	0.529	0.740
67	40	1	0	0	0.610	0.0544	0.512	0.727
70	39	1	0	0	0.595	0.0552	0.496	0.713
72	38	2	0	19	0.563	0.0566	0.463	0.686
79	16	1	0	0	0.528	0.0630	0.418	0.667
84	15	1	0	5	0.493	0.0680	0.376	0.646

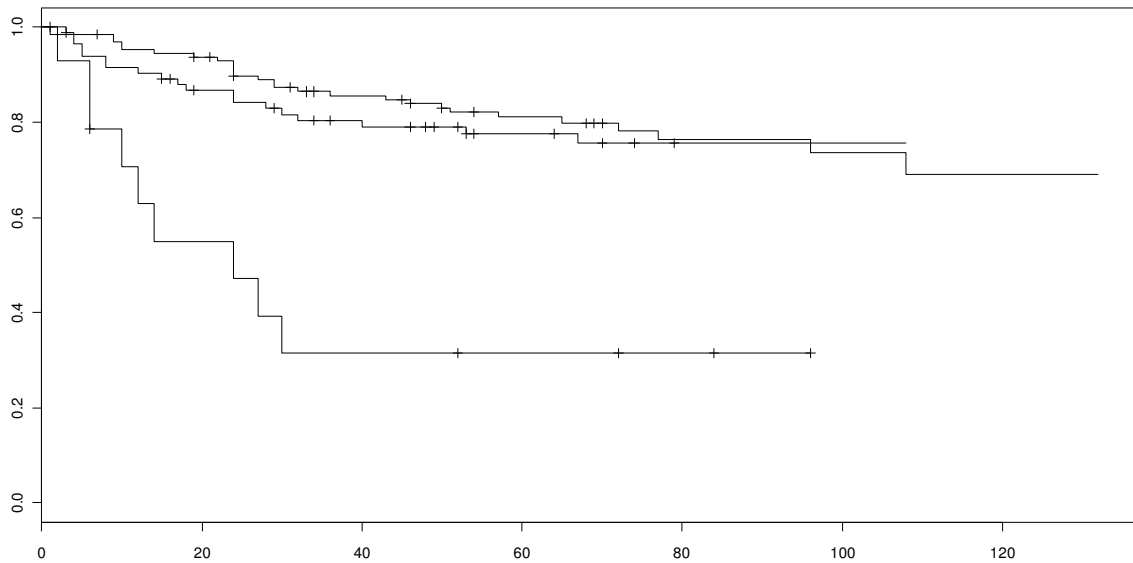
**16.Táblázat: Teljes túlélés a különböző csoportokban
(n:esetszám, CI: konfidencia intervallum)**



3. ábra: Daganatspecifikus túlélés 95%-os konfidencia sávban (n:227)

hó	n	haláleset	ent.	cenz.	túlélés	std.hiba	95% CI	alsó	és felső határa
1	227	3	0	0	0.987	0.00758		0.972	1.000
2	224	1	0	0	0.982	0.00873		0.965	1.000
3	223	2	0	0	0.974	0.01065		0.953	0.995
4	221	2	0	0	0.965	0.01224		0.941	0.989
5	219	2	0	0	0.956	0.01362		0.930	0.983
6	217	3	0	0	0.943	0.01542		0.913	0.973
7	214	1	0	0	0.938	0.01597		0.908	0.970
8	213	2	0	0	0.930	0.01699		0.897	0.963
9	211	2	0	0	0.921	0.01793		0.886	0.957
10	209	3	0	0	0.907	0.01923		0.871	0.946
12	206	2	0	0	0.899	0.02003		0.860	0.939
14	204	2	0	0	0.890	0.02078		0.850	0.932
15	202	2	0	0	0.881	0.02149		0.840	0.924
16	200	1	0	0	0.877	0.02183		0.835	0.920
17	199	1	0	0	0.872	0.02216		0.830	0.917
18	198	1	0	0	0.868	0.02248		0.825	0.913
19	197	3	0	0	0.855	0.02339		0.810	0.902
21	194	1	0	0	0.850	0.02369		0.805	0.898
22	193	1	0	0	0.846	0.02397		0.800	0.894
24	192	8	0	0	0.811	0.02601		0.761	0.863
27	184	2	0	0	0.802	0.02646		0.752	0.855
28	182	1	0	0	0.797	0.02668		0.747	0.851
29	181	3	0	0	0.784	0.02731		0.732	0.840
30	178	2	0	0	0.775	0.02770		0.723	0.832
31	176	1	0	0	0.771	0.02789		0.718	0.828
32	175	2	0	0	0.762	0.02826		0.709	0.820
33	173	1	0	0	0.758	0.02844		0.704	0.816
34	172	1	0	1	0.753	0.02861		0.699	0.812
36	170	3	0	1	0.740	0.02912		0.685	0.799
40	166	1	0	0	0.736	0.02928		0.680	0.795
43	165	3	0	0	0.722	0.02975		0.666	0.783
45	162	1	0	0	0.718	0.02990		0.661	0.779
46	161	3	0	0	0.704	0.03032		0.647	0.766
48	158	1	0	2	0.700	0.03046		0.643	0.762
49	155	1	0	0	0.695	0.03059		0.638	0.758
50	154	1	0	1	0.691	0.03073		0.633	0.754
51	152	3	0	2	0.677	0.03111		0.619	0.741
53	145	1	0	1	0.673	0.03125		0.614	0.737
54	143	1	0	1	0.668	0.03138		0.609	0.732
56	141	1	0	2	0.663	0.03151		0.604	0.728
57	138	2	0	3	0.654	0.03178		0.594	0.719
64	103	1	0	0	0.647	0.03210		0.587	0.713
65	102	1	0	0	0.641	0.03240		0.580	0.708
67	101	1	0	0	0.634	0.03270		0.574	0.702
68	100	1	0	0	0.628	0.03298		0.567	0.696
70	98	2	0	0	0.615	0.03353		0.553	0.685
72	96	5	0	32	0.583	0.03471		0.519	0.655
77	58	1	0	0	0.573	0.03554		0.508	0.647
79	57	1	0	0	0.563	0.03631		0.496	0.639
84	56	3	0	15	0.533	0.03832		0.463	0.614
96	38	2	0	13	0.505	0.04112		0.430	0.592
108	23	1	0	13	0.483	0.04481		0.403	0.579

**17. táblázat: Daganatspecifikus túlélés részletes adatai
(n: esetszám, CI: konfidencia intervallum)**



4. ábra: Daganatspecifikus túlélés a különböző csoportokban
 (alsó görbe: pozitív kismedencei nyirokcsomók, középső
 görbe: nem történt lymphadenectomia, felső görbe: negatív
 kismedencei nyirokcsomók)

negatív kismedencei nyirokcsomók (N0)									
hó	n	halál	ent.	cenz.	túlélés	std.hiba	95%-os CI	alsó és felső határa	
1	128	2	0	0	0	0.984	0.0110	0.963	1.000
9	125	2	0	0	0	0.969	0.0154	0.939	0.999
10	123	2	0	0	0	0.953	0.0188	0.917	0.990
14	121	1	0	0	0	0.945	0.0202	0.906	0.985
19	120	1	0	1	0.937	0.0215	0.896	0.980	
22	117	1	0	0	0.929	0.0228	0.886	0.975	
24	116	4	0	1	0.897	0.0270	0.846	0.952	
27	111	1	0	0	0.889	0.0280	0.836	0.946	
29	110	2	0	0	0.873	0.0297	0.816	0.933	
32	107	1	0	0	0.865	0.0305	0.807	0.927	
36	104	1	0	2	0.856	0.0314	0.797	0.920	
43	101	1	0	2	0.848	0.0322	0.787	0.913	
46	97	1	0	1	0.839	0.0330	0.777	0.906	
50	93	1	0	1	0.830	0.0339	0.766	0.899	
51	91	1	0	2	0.821	0.0347	0.756	0.892	
57	84	1	0	2	0.811	0.0356	0.744	0.884	
65	59	1	0	0	0.797	0.0376	0.727	0.875	
72	55	1	0	14	0.783	0.0396	0.709	0.865	
77	40	1	0	0	0.763	0.0432	0.683	0.853	
96	28	1	0	11	0.736	0.0495	0.645	0.840	
108	16	1	0	6	0.690	0.0643	0.575	0.828	

pozitív kismedencei nyirokcsomók (N1)									
2	14	1	0	0	0.929	0.0688	0.803	1.000	
6	13	2	0	1	0.786	0.1097	0.598	1.000	
10	10	1	0	0	0.707	0.1237	0.502	0.996	
12	9	1	0	0	0.629	0.1326	0.416	0.950	
14	8	1	0	0	0.550	0.1373	0.337	0.897	
24	7	1	0	0	0.471	0.1384	0.265	0.838	
27	6	1	0	0	0.393	0.1358	0.200	0.774	
30	5	1	0	0	0.314	0.1294	0.140	0.704	

nem lymphadenectomizált betegek (Nx)									
3	84	1	0	1	0.988	0.0118	0.965	1.000	
4	82	2	0	0	0.964	0.0204	0.925	1.000	
5	80	2	0	0	0.940	0.0261	0.890	0.992	
8	78	2	0	0	0.916	0.0305	0.858	0.977	
12	76	1	0	0	0.904	0.0324	0.843	0.969	
15	75	1	0	1	0.892	0.0341	0.827	0.961	
17	72	1	0	0	0.879	0.0358	0.812	0.952	
18	71	1	0	0	0.867	0.0374	0.797	0.943	
24	69	2	0	0	0.842	0.0403	0.766	0.925	
28	67	1	0	0	0.829	0.0416	0.752	0.915	
30	65	1	0	0	0.816	0.0429	0.737	0.905	
32	64	1	0	0	0.804	0.0441	0.722	0.895	
40	61	1	0	0	0.791	0.0453	0.707	0.884	
53	54	1	0	1	0.776	0.0467	0.690	0.873	
67	40	1	0	0	0.757	0.0494	0.666	0.860	

18.táblázat: Daganatspecifikus túlélés adatai a különböző csoportokban

11. Műteti képek

12. Köszönetnyilvánítás

Azért, hogy idáig eljuthattam, nagyon sok köszönettel tartozom.

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

Hálás vagyok *Pajor Attila* professzornak, a Semmelweis Egyetem II. Sz. Nőgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy tudományos munkám végzése során mindig biztatott.

Köszönettel tartozom *Paulin Ferenc* professzornak, aki a Klinika korábbi vezetőjeként lehetővé tette számomra, hogy nőgyógyászati onkológiával foglalkozzam.

Hálás vagyok legelső mesteremnek, *Gardó Sándor* professzornak, aki sajnos már nem lehet köztünk.

Köszönöm néhai *Fehér János* professzornak, az Orvosi Hetilap valamint a Clinical and Experimental Medical Journal egykori főszerkesztőjének, hogy a színvonalas folyóiratok szerkesztőbizottságába meghívott és ennek kapcsán értékes tapasztalatokat szerezhettem.

Hálával tartozom *Bősze Péter* professzornak, aki a hazai nőgyógyászati onkológiát kimagasló, nemzetközi szintre emelte. Péter jóvoltából már egyetemi hallgatóként a nőgyógyászati onkológia nemzetközi szaktekintélyeitől tanulhattam, így érdeklődésem már akkor ebbe az irányba fordult. Az ő biztatása és segítsége nélkül nem tudtam volna sikeres tudományos munkát folytatni, köszönet érte!

Köszönöm témavezetőmnek, *Orosz Zsoltnak*, hogy hosszú évekket ezelőtt megismertette velem a daganatpatológia alapjait és mindig értékes tanácsokkal szolgált.

Köszönettel tartozom *Eckhardt Sándor* professzornak, az MTA rendes tagjának, hogy közleményeimet figyelemmel kísérte, biztatása, emberi és hivatásbeli iránymutatása mindig igen nagy megtiszteltetés volt számomra.

Nem feledkezhetem el *Godó Ferenc* barátomról, akihez bármikor fordulhattam segítségért.

Köszönöm barátomnak, *Németh Miklósnak*, hogy a tudományos munkámban kitartó szorgalommal, precizitással segített, és akinek kiváló sebészi kvalitásai mindig példát adtak számomra. Hálás vagyok *Elisabeth-Avall Lundqvist, Bengt Tholander és Britta Nordström* kollégáknak (Radiumhemmet, Karolinska Institute, Stockholm) hogy a nőgyógyászati onkológia legújabb szemléletét átadták nekem és szakmai tevékenységemet azóta is pozitívan értékelik.

Munkám során nagy segítséget nyújtottak kollégáim, *Szabó István, Csömör Sándor és Kazy Zoltán*, nekik is őszinte köszönettel tartozom.

Rendkívül hálás vagyok *Vleskó Gábornak*, akinek precíz munkája nagy segítség volt számomra.

Köszönöm *Sebestyén András, Bánhidó Ferenc és Valent Sándor* kollégáimnak, hogy szakmai nehézség esetén mindig, azonnal segítettek.

Köszönettel tartozom *Borgulya Gábornak* (St. George's University of London, Hospital Clinical Trial Unit, London), hogy a statisztikai elemzést irányította és mindig értékes, tanulságos ötletei voltak.

Nem feledkezhetem el *Szüleimről*, akik mindig, a legnehezebb pillanatokban is őszinte szeretettel és megértéssel fordultak felém, s akik becsületre és tisztességtelen megalkuvást sosem engedő lelkületre neveltek.

Testvéreimnek is köszönöm, hogy minden törekvésemben mellettem álltak, sikereimnek és boldogulásomnak pedig őszintén örültek. Mindig hálás leszek *Mártinak és Fiamnak*, hogy szeretetük segítségével az igaz és örök értékekről sosem feledkeztem el és nem is fogok soha.

