

Speciális radikális műtétek a méhnyakrák sebészetében

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Németh Miklós

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Doktori Iskola
2011.

Vezető:

Dr. Bódis József egyetemi tanár

Programvezető:

Dr. Bódis József egyetemi tanár

Témavezető:

Dr. Bódis József egyetemi tanár

Dr. Orosz Zsolt főorvos

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Pécs

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés

- 1.1. A méhnyakrák epidemiológiája és kóroktana
- 1.2. A kezelés szempontjából fontos anatómiai vonatkozások
- 1.3. Rákmegelőző állapotok
- 1.4. A méhnyakrák terjedése
- 1.5. Klinikai megjelenés
- 1.6. A staging során elvégzendő vizsgálatok
- 1.7. Stádiumbeosztás
- 1.8. A méhnyakrák patológiája
- 1.9. Kezelési elvek
- 1.10. A műtét előtti sugárkezelés helyének meghatározása
- 1.11. A méhnyakrák sebészetének minőségbiztosítása
- 1.12. Speciális radikális műtéti eljárások szerepe a méhnyakrák sebészetében

2. Célkitűzések

3. Beteganyag és módszer

4. Eredmények

5. Megbeszélés

6. Tudományos eredmények összegzése

7. Táblázatok

8. Irodalomjegyzék

9. Saját közlemények jegyzéke

10. Műtéti ábrák

1. Bevezetés

1.1. A méhnyakrák epidemiológiája és kóroktana

A méhnyakrák világszerte (a fejlett országokban) a második leggyakoribb malignus daganat. A 2000-es években évente mintegy 470 000 új eset került felfedezésre, és csaknem 233 400-an haltak meg méhnyakrákban. Nagy valószínűség szerint a betegség incidenciája és mortalitása is alábecsült, a nem kellő pontosságú adatgyűjtés és statisztikai feldolgozás miatt. A KSH szerint 2008-ban 1095 méhnyakrákos beteget diagnosztizáltak, amely európai viszonylatban magas.

A betegségben szenvedők átlagéletkora 51 év, de a kor szerinti megoszlásban két nagy csoport különíthető el: a 30–39 év közötti és a 60–69 év közötti korosztály [3,12,28].

A méhnyakrák és a humán papillomavírus-fertőzés között kimutatott ok-okozati összefüggés teszi lehetővé, hogy elsődleges prevencióként a HPV-elleni védőoltást és az idősebb korosztályban másodlagos megelőzésként magas onkogén kockázatú HPV-fertőzések szűrését alkalmazzuk.

A méhnyak rosszindulatú daganata lassan, évek alatt alakul ki, a preinvazív állapottól (cervicalis intraepithelialis neoplasia - CIN), egészen az invazív méhnyakrákig. A rákmegelőző állapotok nagy biztonsággal szűrhetők citológiai vizsgálatok és kolposzkópia segítségével [3,32].

A kezelés szempontjából fontos anatómiai vonatkozások

A méhet öt felfüggesztő szalag „rögzíti”: a ligamentum rotundum, a ligamentum cardinale, a ligamentum sacrouterinum, a ligamentum ovarii proprii és a ligamentum latum. A latum lemezek közötti, erekkel és kötőszövettel átszőtt területet nevezzük parametriumnak, amely lényegében a medencefalhoz rögzíti a méhet.

A méh nagyrészt az a. hypogastrica-ból eredő uterinalis artériákból kapja vérellátását.

A méhnyak nyirokelvezetése egyrészt a parametrium és a paracervicalis régiók felé, másrészt a nagyerek, a fossa obturatoria, a glutealis régió, a presacralis terület és paraaortikus régiók felé történik.

A méh a sacralis plexusból kapja beidegzését (S2-4) [3,12].

1.2. Rákmegelőző állapotok

Az invazív méhnyakrákot megelőző állapotok leggyakrabban a transzformációs zónában alakulnak ki, és változó súlyosságúak lehetnek.

A CIN legenyhébb formájánál a diszpláziás terület a laphám egyharmadára korlátozódik, többségük 24 hónapon belül visszafejlődik. Legsúlyosabb esetben a diszplázia a hám teljes vastagságát érinti (CIN 3). A CIN3 és a cervicalis in situ carcinoma közötti határvonal bizonytalan. A legsúlyosabb diszpláziás elváltozások mintegy 12-22%-ban alakulhatnak át invazív méhnyakrákká [12].

A szűrővizsgálatok elsődleges célja a rákmegelőző állapotok felismerése, amelyeket kezelve elkerülhető az invazív méhnyakrák kialakulása.

A hazai protokoll szerint a méhnyakból történő citológiai mintavételt és a kolposzkópia együttes alkalmazását tekintjük szűrőmódszernek, a HPV-típusozás pontos helye - különös tekintettel a költséghatékonyságra - még nem tisztázott a szűrés folyamatában [28].

1.3. A méhnyakrák terjedése

A daganat direkt módon terjedhet az endocervix, a parametrium, a hüvely, illetve ritkábban a húgyhólyag és a végbél irányába.

A nyirokrendszeren keresztül a parametrium, a paracolpium, a fossa obturatoria, az iliacalis erek és a paraaortalis régiók felé terjedhet a daganat. A kezelési elvek megalkotásánál fontos szerepet játszott az a régóta ismert tény, hogy a méhnyakrák terjedése kiszámítható, illetve megjósolható.

A paraaortikus régiók érintettsége - ellentétben a méhtrákkal - rendkívül ritka, amennyiben kismencedei nyirokcsomók daganatmentesek (negatívak). A klinikai I/b stádiumban a nyirokcsomó-érintettség gyakorisága 17%-os. A paraaortikus régió érintettségének valószínűsége természetesen a stádium előrehaladtával növekszik, a FIGO II. és III. stádiumban 16-25% közé esik.

A véráram útján leggyakrabban a mellkasi szervekben (elsősorban a tüdőben), a csontokban és a májban léphetnek fel áttétek [3,12,32].

1.4. Klinikai megjelenés

A méhnyakrák a korai stádiumban tünetmentes, később rendellenes hüvelyi vérzés, együttlét utáni (kontakt) vérzés és hüvelyi folyásos panaszok, bűzös váladékozás jelentkezhet. Ahogy a tumor mérete növekszik, általában a panaszok is bővülnek illetve erősödnek: kismencedei fájdalom, vizelet- és székletürítési panaszok léphetnek fel.

A regionális nyirokcsomóáttétek alsó végtagi nyirokódémát, háti és deréktáji fájdalmakat, az idegi érintettség (például a sacralis plexus beszűrtsége) pedig neurológiai tüneteket, érzéskiesést és fájdalmakat okozhat.

A hüvelyi feltárásos vizsgálat során makroszkóposan is észlelhető lehet a necrotizáló tumor, illetve a hüvelyfal (boltozatok) érintettsége. A parametriumok érintettsége rectalis vizsgálattal ítéltető meg. A fizikális vizsgálat során a femorális csatorna területét és a supraclavicularis

régiókat is át kell tapintani, mivel itt is kialakulhatnak áttétek [3].

1.5. A staging során elvégzendő vizsgálatok

Laborvizsgálatok

Méhnyakrák esetében csak a szokásosan indokolt laborvizsgálatokat kell elvégezni.

Radiológiai vizsgálatok

A betegség klinikai stádiuma a fizikális vizsgálatokon alapul. A kiegészítő radiológiai vizsgálatok, mint a mellkas rtg., CT és MR (esetleg PET/CT) segítenek a szervi érintettség, a tumor mérete és a nyirokcsomó-státusz megállapításában, de a felfedezéskor megállapított stádiumot a képalkotó leletek már nem változtatják meg. A PET/CT vizsgálatok szenzitivitása 85%-os, elsősorban a nyirokcsomó-státusz pontosításában segíthetnek.

Méhnyakrák esetében a paraaortikus nyirokcsomó-státusz ismerete egy rendkívül fontos tényező mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés szempontjából. Ennek ismerete direkt módon befolyásolja a kezelési tervet, de az, hogy a paraaortikus nyirokcsomó-disszekció mennyire javítja a végső kimenetelt (gyógyulást), még nem tisztázott pontosan.

A képalkotó vizsgálatok korlátozott felbontóképessége és hozzáférhetősége miatt, az intraoperatív staging jelenti a legbiztosabb módszert a nyirokcsomó-státusz feltérképezésére, hiszen a mikrometasztázisok csak szövettani vizsgálattal igazolhatók vagy zárhatók ki. Leblanc és mtsai. 156 klinikai Ib2-IVa stádiumú betegnél végeztek stádiummegállapítás céljából laparoszkópiát, s annak során PAO disszekciót. Az eltávolított nyirokcsomószám 21, a bentfekvés időtartama 1,4 nap volt. A szerzők mintegy 25,5 %-ban találtak áttétes

nyirokcsomókat. A túlélésben ugyan nem mutatkozott különbség, ha a nyirokcsomókban metasztázist észleltek, de a betegek 20%-nál változtatta meg a staging eredménye a tervezett terápia módját [3,12,28,32].

1.6. Stádiumbeosztás

Jelenleg a FIGO 2009. évi módosított stádiumbeosztása van érvényben [48] (1.táblázat).

Megjegyzés: a Society of Gynecologic Oncologists (SGO, USA) a tumor méretének meghatározása mellett a nyirokér -invázió (LVSI) vizsgálatát is kritériumnak tekinti a mikroinvazivitás megállapításánál. Míg a FIGO beosztás a horizontális kiterjedést maximum 7 mm-ben állapítja meg, addig az SGO nem szab határt a horizontális kiterjedés vonatkozásában, a mikroinvazivitás kimondásánál. A diagnózis felállítása konizáció során nyert minta szövettani vizsgálata alapján lehetséges [32].

1.7. A méhnyakrák patológiája

Carcinoma in situ (CIS): az invazív méhnyakrákot megelőző állapot. Jellemzője a hám teljes vastagságát érintő diszplázia és atípiá, a bazális membrán érintettsége nélkül.

Mikroinvazív betegség: a CIS-től a bazális membrán érintettsége különbözteti meg.

Invazív betegség: a CIN 3 és CIS állapotaiból alakulhat ki, mintegy tíz év alatt, az esetek mintegy 40%-ában. Az esetek 99%-ában HPV-fertőzés is igazolható a műtéti minták vizsgálata során.

A nyirokerekek és vérerek daganatos inváziója gyakrabban fordul elő mélyen infiltráló tumorok esetében. A tumorokat differenciáltságuk (agresszivitásuk) alapján osztályozzuk (grade 1-3). A grade nem befolyásolja kezelési protokollt, s a jelenleg elérhető vizsgálatok eredményei alapján nem befolyásolja a betegség prognózisát sem, bár ezt több szerző vitatja.

Szövettani típusok

Laphámrák

A méhnyakrák leggyakoribb szövettani típusa a planocellularis carcinoma.

Adenocarcinoma

Az utóbbi évtizedben a szűrések hatékonyságának köszönhetően a planocelluláris daganatok előfordulási aránya csökkent. A mirigyrák előfordulása azonban növekedett, az összes diagnosztizált eset 20%-áról 25%-ára. Az invazív adenocarcinoma rákmegelőző állapota az adenocarcinoma in situ. A HPV szintén szerepet játszik a mirigyrák kialakulásában, legfőképpen a 18-as, de gyakran a 16-os típus is kóroki tényezőként szerepel.

Egyéb epithelialis tumorok

Az adnosquamosus carcinoma kevert tumor, amely mirigyes és laphám elemeket is tartalmaz. A daganatok általában rosszul differenciáltak (grade 3) és gyakori a vérér-invázió is, amely rossz kórjóslatot jelent.

A méhnyak kissejtes daganata a neuroendokrin tumorok csoportjába tartozik, morfológiailag a tüdő kissejtes daganataihoz hasonló, etiológiájában a HPV 18-as típusa játszik szerepet. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal differenciálható (CD56 markerrel) [12,28].

Prognosztikai tényezők

A Gynecologic Oncology Group (GOG) a következő kritériumokat állapította meg:

Tumorméret, -volumen és sebészi szél

A primer daganat mérete, a stroma invázió mélysége és a parametrium infiltráltsága, valamint a nyirokér-invázió (LVSI) szorosan összefügg a betegségmentes túléléssel. A sebészi szél épsége és a primer tumortól való távolsága szintén meghatározza a daganat kiújulásának gyakoriságát (okkult daganat esetében 97%-os, 3cm-nél kisebb daganat esetén 88%-os, míg ennél nagyobb tumor esetén 67%-os a 3 éves túlélés)

Stádium

A FIGO klinikai stádiumbeosztása önmagában csak részben alkalmas kórjóslati következtetések levonására. Például a tumor méreténél fontosabb prognosztikai faktor a nyirokcsomó-státusz, amelyet nem foglal magába a FIGO beosztása.

Nyirokcsomó-státusz

A nyirokcsomó-státusz az egyik legjelentősebb prognosztikai tényező. Az operált, nem nyirokcsomó-áttétes esetek 5 éves túlélése 90%-os, míg a kismedencei nyirokcsomóáttétek esetén 50%, paraaortikus áttétes esetekben pedig már csak 20% az 5 éves, összesített túlélési arány.

Nyirokér-invázió

A nyirokérrések daganatos inváziója szintén jelentős prognosztikai faktor. A retrospektív vizsgálatok az LVSI vizsgálatát illetően a következőt igazolták:

- LVSI-pozitivitás esetén 77%-os a betegségmentes túlélés
- LVSI-negativitás esetén 90%-os a betegségmentes túlélés
- az LVSI-pozitív esetek kiújulási aránya 2,64-szer nagyobb

A prognózis korrelál továbbá a következőkkel:

- ha nincsen parametrium invázió, akkor az 5 éves túlélés 85%-os, ellenkező esetben 69%-os

- a radikális sebészi beavatkozáson átesett, klinikai Ib1 és Ib2 stádiumú daganatban szenvedő betegeket összehasonlítva: az LVSI és a cervicalis stroma inváziója még szignifikánsabb összefüggést mutattak a kórjóslylattal

- a hypoxia és az anaemia a sugárérzékenység szempontjából fontos faktorok

[3,12,32]

1.9. Kezelési elvek

Súlyos diszplázia és CIS

A súlyos diszplázia és CIS eseteiben nagy valószínűséggel nincs nyirokér-invázió, ezért elektrokonizáció vagy hysterectomia végezhető.

Ha a minta (konizátum) szövettani feldolgozása során nem ép sebészi széleket és pozitív endocervikális kaparékot igazolnak, akkor a beavatkozást ismételni kell (rekonizáció).

I/a stádium

A nyirokerek inváziója (LVSI) nagy valószínűséggel a mikroinvazív daganatok esetében nem jelentkezik. Amennyiben LVSI nem igazolható, egyszerű kúpkimetszés vagy hysterectomia a megfelelő kezelés, szinte 0%-os kiújulási aránnyal. Abban az esetben, ha a nyirokér-invázió igazolt az előzetes szövettani vizsgálatok során, a radikális méheltávolítás II. típusa javasolt („Wertheim-műtét, Piver 2 radikalitással) a kismedencei nyirokcsomók blokkdisszekciójával együtt.

Adenocarcinoma in situ (AIS)

Az AIS esetében a kezelési módszerek megítélése ellentmondásos. A mirigyrákok esetében a mikroinvázió

mélységének megállapítása az intraglanduláris régiókban általában pontatlan, tehát nagy az alulkezelés kockázata. Az egyszerű konizáció feltétele a negatív sebészi szél és a nyirokér-invázió hiánya; minden más esetben méheltávolítás végzendő.

I/b és II/a stádium

A klinikai Ib és a II/a stádium egyes eseteiben radikális méheltávolítás és a kismedencei nyirokcsomók blokkdisszekciója indokolt, a sebészi szélek állapotától, a parametrium infiltráltságától, a nyirokcsomó- státusztól függően adjuváns radiokemoterápiával, vagy önmagában alkalmazott kemoirradiáció a helyes kezelési mód. A fiatalabb életkorban inkább a műtét választandó a petefészekműködés megtartása, valamint a szexuális funkciók jobb megőrizhetősége miatt. A két kezelési eljárás hatékonyságát tekintve nincs szignifikáns különbség a túlélési mutatókban (klinikai I/b st. - 85-90%-s 5 éves túlélés, klinikai II/a st. - 65-75%).

Fertilitást megőrző radikális hasi illetve hüvelyi méhnyak-eltávolítás (trachelectomia)

Bár e műtéti eljárás szerepét a későbbiekben részletezem, didaktikai szempontból a következő megállapítások ismerete fontos:

A betegek 30%-a 40 év alatti, 40%-uk pedig korai I/a2 és klinikai I/b1 stádiumú daganatban szenved. Ha a feltételek adottak - alacsony grade (1-2), nincs nyirokér-invázió, negatív nyirokcsomó-státusz, negatív sebészi szél a corpus-cervix határon - az eljárás kivitelezhető, akár hasi, akár hüvelyi úton (vaginalis trachelectomia esetében laparoscopos kismedencei nyirokcsomó-disszekció végzendő). Ha mindezen feltételek teljesülnek, akkor a kiújulási arány azonos a hagyományos radikális műtétek után tapasztaltakkal.

Ún. „bulky”, klinikai I/b2 tumorok

E tumorok esetében nagyobb eséllyel számíthatunk kismedencei és paraaortikus nyirokcsomó-áttétekre, távoli disszeminációra és centrális recidívára. Az adekvát kezelés vita tárgyát képezi. Egyes iskolák a preoperatív sugárkezelést követő egyszerű méheltávolítást részesítik előnyben, míg más szerzők inkább a radikális sebészi megoldásokat.

Klinikai II/b, III/a , III/b és IV/a stádium

A legelfogadottabb kezelési módszer a platinaalapú kemoirradiáció, de egyes szerzők - természetesen csak válogatott esetekben - radikális sebészi megoldásokat is alkalmaznak (pl. primer kismedencei exenteráció, exenteratív elemekkel kombinált radikális hysterectomia) [3,12,18,28,32].

1.10.A műtét előtti sugárkezelés helyének meghatározása

A hazai gyakorlat

Munkacsoportunk 1988-ban kezdte el a radikális méheltávolítások végzését. Országos adatok nem állnak rendelkezésünkre, de valószínűleg az országos helyzet tekintetében is releváns, ha a budapesti és pest megyei műtéti statisztikát elemezzük. Budapesten és Pest megyében évente mintegy 235 radikális hysterectomia (Wertheim-műtét) történik. Ezek közül 115-130 esetet munkacsoportunk orvosai operáltak. Ezek a betegek nem részesültek preoperatív besugárzásban. A fennmaradó eseteknek is csak egy részénél alkalmaztak preoperatív sugárkezelést, mert a nagyméretű, ún. „bulky” tumorok - a meredek dózisesés miatt - brachyterápiával nem kezelhetők hatékonyan. A fenti adatok alapján megállapítható, hogy a műtétre kerülő méhnyakrákos betegek többsége ma nem részesül preoperatív besugárzásban.

Történeti áttekintés

A jelen helyzet megértéséhez érdemes a méhnyakrák kezelésének néhány fontosabb mérföldkövét áttekinteni.

Ernst Wertheim 1898-ban végezte először a ma már nevét viselő radikális hysterectomiát [66]. Az első rádiumkezelés pedig M. Cleaves személyéhez fűződik (1903). Wertheim halálának idején, a 20-as években az egész világon a sugárkezelést részesítették előnyben a kisebb mortalitás miatt. A műtét reneszánsza a 40-es évekre esik és J. Meigs tevékenységéhez fűződik [37,38]. A 60-as években próbálták először kombinálni a sugárkezelést a műtéttel, különböző formákban: pre- és posztoperatív kezelés, teljes széria sugárkezelés után végzett hysterectomia stb. Az eredmények azonban nem lettek jobbak, mint azokban az esetekben, amikor csak az egyik kezelési formát alkalmazták („Annual Report 1969-78” alapján Kolstad és mtsai) [12]. A radikális műtétet megelőző üregi sugárkezelést először 1960-ban Stallworthy majd 1968-ban Kolstad javasolta [3,32]. Mint látható a preoperatív brachyterápia nem egy új kezelési forma, és ma már a világ nagyobb onkológiai centrumaiban szinte sehol sem alkalmazzák. Így nem csoda, hogy a jelenleg elérhető szakirodalomban szinte nincs erre vonatkozó megbízható adat. A témával kapcsolatos nemzetközi közlemények nagy része 30-40 évvel ezelőtt íródott.

A 90-es években világossá vált, hogy a radioterápia, különösen a radiokemoterápia alkalmazása révén a korai stádiumú méhnyakrák igen jó, 90% fölötti eredménnyel gyógyítható [12,40]. Korai stádium esetén radikális műtéttel is hasonló eredmény érhető el.

Magyarországon sokáig preoperatív és posztoperatív sugárkezeléssel kombinált egyszerű hysterectomiával kezelték a méhnyakrákban szenvedő betegeket. Ezt a kezelési formát ma már a magyar szakirodalom sem ajánlja. Megbízható statisztikák hiányában a rossz eredményeket csak sejteni lehet, különösen olyan centrumokban, ahová később a kiújult daganatban

betegeket esetleges exenteráció céljából referálják. Azokban az intézetekben (Párizs, Stockholm-Radiumhemmet), ahol a radikális hysterectomiát megelőzően preoperatív besugárzást adnak a betegnek, elsősorban tradíciók alapján ragaszkodnak ehhez a kezelési módhoz [28].

Elméleti megfontolások

Mint a fentiekből látható, mára a nőgyógyászati onkológiai gyakorlatban egyértelművé vált, hogy önmagában a sugárkezeléssel – különösen radiokemoterápiával – korai stádiumban hasonló eredmények érhetők el, mint radikális műtéttel, vagy a radikális műtét és sugárkezelés kombinációjával [40]. Joggal vetődik fel a kérdés, hogy miért operálunk egyáltalán? A válasz egyértelműen a jobb életminőség. A nőgyógyászati onkológiai centrumok nagy része a műtétet részesíti előnyben két tényező miatt: *a betegek kora, és a jó eredmények.* Köztudott, hogy a méhnyakrák, szemben a többi nőgyógyászati daganattal, *a fiatal nők megbetegedése.* I/A2 és IB stádiumban, amennyiben nincs nyirokcsomó érintettség (ezen betegcsoport 80%-a), *a gyógyulás 90% fölött van* (Saját, csaknem éves anyagunkban ez a szám 96%!). A hátralevő 20% esetében elegendő valamilyen adjuváns kezelést – sugárkezelés, kemoterápia – alkalmazni, esetleg a műtétet kiterjeszteni (laterálisan kiterjesztett parametrectomia és paraaortikus lymphadenectomia) [46]. Amennyiben a beteg nem részesült sugárkezelésben, a hüvely nem károsodik és a petefészek hormontermelése megmarad. Fiatal nőkről lévén szó, ez egyértelműen jobb életminőséget biztosít.

Az onkológiai irodalomban, az utóbbi években több közlemény jelent meg arra vonatkozóan, hogy a sugárkezelésen átesett, és gyógyult betegeknél 10-15 év múlva megnő egy második, vélhetően a sugárterápia indukálta rosszindulatú megbetegedés megjelenésének esélye [12]. Fiatal, gyakran 20-30 éves, és

több mint 90% eséllyel meggyógyuló betegeket ennek a ma még pontosan nem felmért, de kétségekívül meglévő rizikónak fölösleges kitenni - ez mind szakmai, mind etikai szempontból kifogásolható.

A korai stádiumban lévő (st. I/A2 és I/B1) és jó prognózisú betegek gyógyulási aránya igen magas (>90%). Ezekben az esetekben a Wertheim-műtét megfelel az onkológiai sebészet alapelvének: „a daganatot mélyen az épben eltávolítani”. Műtét előtti sugárkezeléssel az eredmények tovább nem javíthatók, vagyis ezekben az esetekben a brachyterápia túlkezelést jelent.

Mivel a jó prognózisú, és kisméretű tumorok (a betegek 80%-a!) kilátásait a preoperatív sugárkezelés nem befolyásolja, nyilvánvaló, hogy az Országos Onkológiai Intézet által javasolt hazai vizsgálati protokollban a tervezett 600 beteg bevonása nem elegendő. Ahhoz, hogy bármilyen statisztikai különbség igazolható legyen esetleg a két betegcsoport között, ennél jóval nagyobb betegszámra lenne szükség, ami a vizsgálatot évekkel megnyújtaná. (Figyelemre méltó továbbá, hogy a protokoll készítői a műtött betegek többségét a magas és közepes rizikójú csoportba sorolják, és posztoperatív sugárkezelést javasolnak. Csupán az Ia2 stádiumú, érbetörés nélküli, és a daganatmentes műtéti mintával rendelkező betegek nem részesülnek adjuváns sugárkezelésben, ami szakmai szempontból erősen megkérdőjelezhető. A posztoperatív sugárkezelést nem kapó csoport így az összes betegszámnak csupán töredékét tenné ki. A betegek többségénél javasolt teljes széria sugárkezelés nagyon megnehezítené a preoperatív sugárkezelés önálló értékelését. Tekintettel arra, hogy a javasolt protokollban ezeknél a betegeknél az „A” és „B” karban a kismedencére leadott sugárdózis gyakorlatilag ugyanaz, valószínű, hogy a két csoport között még igen

nagyszámú beteg esetén sem lenne igazolható szignifikáns, klinikailag releváns különbség.

A vizsgálati protokoll készítői minimum 10 kismedencei nyirokcsomó feldolgozását javasolják. A nyirokcsomó-státuszról azonban csak akkor tudunk biztonsággal nyilatkozni, ha valamennyi kismedencei régió nyirokcsomói eltávolításra kerültek (iliaca communis, iliaca externa, fossa obtruratoria mindkét oldalról, és a presacrális nyirokcsomók) [8,12]. Ezekben a régiókban kb. 40-45 nyirokcsomó helyezkedik el.

A másik észrevétel a betegek besorolásával kapcsolatos: a posztoperatív sugárkezelést nem kapó, alacsony rizikójú betegcsoportban az I/A2 stádiumú, LVSI-negatív daganatban szenvedő betegeken kívül csupán a daganatmentes műtéti mintával rendelkező betegek szerepelnek. Az, hogy kis tumorok esetén (I/B1 stádium) a műtéti specimen daganatmentes lesz-e, nem csak az alkalmazott preoperatív sugárkezeléstől függ, hanem a diagnózis felállítására alkalmazott műtéttől is. Makroszkóposan látható tumor esetén a diagnózis felállításához elegendő a tumorból biopsziát venni (jelenleg ez a követendő eljárás). Ennek ellenére a beavatkozást végző kollegák gyakran kúpkimetszést végeznek, megpróbálva a tumort eltávolítani. Így a javasolt protokoll alapján előfordulhat, hogy *ugyanaz a beteg* a közepes, vagy az alacsony rizikójú csoportba kerül besorolásra, aszerint, hogy a diagnózis felállításához próbakimetszést, vagy konizációt végeztek.

A rossz prognózisú ún. "high-risk" betegeknél a preoperatív brachyterápia hatástalan. Ún. „bulky” tumorok, I/B2 stádium esetén a meredek dózisesés következtében a 4, 6, esetleg 8 cm átmérőjű tumort az üregi sugárkezelés nem képes átsugarazni, csupán a középső területét „égeti”. Nyirokcsomó-pozitív esetekben pedig (IB stádium esetén a betegek 20%-a), a medencefalon elhelyezkedő nyirokcsomó-áttétekre semmiféle

hatással sincs [19,63]. Tekintettel arra, hogy ezekben az esetekben a műtét minimálisan egy hónappal, de gyakran több idővel is késik a preoperatív sugárkezelés következtében (előjegyzés, sugárkezelések, várakozás a műtétig stb.) feltételezhető, hogy ezekben, gyakran a reszekábilítás határán lévő esetekben, a preoperatív brachyterápia ront a betegség prognózisán.

A kérdés talán világosabbá tehető, ha azt a sikertelen esetek irányából közelítjük meg. Irodalmi adat, hogy a recidívák többsége a medencefalon jelentkezik. Talán M. Höckel adatai világítják meg legjobban a kérdést [26,27]. A nagyszámú recidíva elemzése során kiderült, hogy a daganat 80%-ban a medencefalon újul ki. Nyilvánvaló, hogy a medencefalon lévő nyirokcsomókból illetve a parametrium laterális széléből kiinduló recidívákra a preoperatív sugárkezelés semmilyen hatással sincsen.

A korai méhnyakrák jó gyógyítási eredményeiből kiindulva, az utóbbi évek újításaként, a világ több centrumában, de tudomásunk szerint több hazai centrumban is, alkalmazni kezdték a hüvelyi vagy abdominális trachelectomiát (ún. „méh megtartó Wertheim-műtétet”). Ezek a műtétek, különösen az abdominális trachelectomia változatlan onkológiai biztonság mellett biztosítja a fertilitás megőrzését. A termékenység megőrzése a sugárkezelés esetén lényegében lehetetlen [58,62].

A sugárkezelés nem veszélytelen kezelés, lehetnek komoly akut és késői, esetleg csak évek múltán jelentkező szövődményei. Minden Wertheim-műtétet végző operatőr tapasztalja, hogy a sugárkezelés után végzett műtét technikailag lényegesen nehezebb, így a műtéti szövődmények kockázata is sokkal nagyobb [19,32].

A preoperatív sugárkezelés tehát fölösleges kiadást jelent a társadalombiztosítás számára, és fölösleges terhet ró az amúgy is kapacitásgondokkal küzdő hazai sugárterápiás centrumokra is.

Nemzetközi gyakorlat

A protokolltervezetben idézett, és az amerikai kontinensen útmutatónak számító ACOG Practice Bulletin semmiféle javaslatot sem tesz preoperatív sugárkezelés alkalmazására. Az Európai Unióban terápiás protokollnak szánt 2002-ben megjelent „European practice in Gynaecology and Obstetrics” „Invasive carcinoma of the cervix” kötetében sem találhatunk utalást esetleges preoperatív sugárkezelés alkalmazására [12,32]. Megjegyzendő továbbá, hogy a világban ma elterjedten használt jelentős nőgyógyászati-onkológiai tankönyvek és kézikönyvek egyike sem ajánlja ezt a kezelési formát [3,12,19,32].

1.10.A méhnyakrák sebészetének minőségbiztosítása

A FIGO Ia2-IIa stádiumú méhnyakrák gyógyítására a radikális műtétet, vagy a gyógyszeres és sugaras kezelés kombinációját (kemoirradiáció) alkalmazhatjuk [3,12,32]. Ha a kezelés műtéti, akkor annak onkológiai szempontból radikálisnak kell lennie. A beavatkozás elengedhetetlen részét képezi a radikális kismedencei lymphadenectomia is. A műtét során a méhet, a parametriumot, a paracervicalis szöveteket és a hüvely felső harmadát távolítjuk el. A cél a daganatmentes sebészi szélek biztosítása, az esetleges mikroszkópikus áttétek eltávolítása, valamint a kismedencei nyirokcsomók állapotának feltérképezése. A műtét során meghatározható kórjóslati tényezők segítséget nyújtanak a radikális méheltávolítás utáni kezelések szükségességének megítélésében, illetve annak megtervezésében. A radikális sebészi beavatkozás minősége döntően befolyásolja a daganat helyi kiújulását valamint végső soron a beteg gyógyulását és ezért is fontos,

hogy a méhnyakrákban szenvedő betegeknél a legjobb minőségű sebészi beavatkozást végezzük [8,13,20,64].

A műtéti beavatkozások minőségbiztosítása kapcsán pontosan meghatározhatók és elemezhetők az egyes műtéti variációk, illetve azok minőségének a betegség kimenetelére gyakorolt hatásai. A megfelelő minőségbiztosítás fontossága egyértelműen bizonyított a daganatsebészetben, de a tárgyilagosan mérhető paraméterek és validálható minőségi mutatók (indikátorok) hiányában továbbra is számos nehézségbe ütközik [64]. Hazánkban is nagy probléma, hogy a sebészi elvek gyakran csak a helyi hagyományokon alapulnak, sokszor nélkülözve a megfelelő szintű tudományos bizonyítékokat. Azonban a mérhető minőségű sebészeti beavatkozás biztosításához ki kell dolgozni azokat a minimálisan betartandó (standard) elveket, amelyek a minőségbiztosítási folyamat során számonkérhetőek. Enélkül nem képzelhető el hatékony és korszerű betegellátás [42].

Munkacsoportunk nemrég publikálta azokat az elveket, amelyek befolyásolják a radikális méheltávolítás minőségét és így lehetővé tehetik a pontos minőségbiztosítási rendszer megalkotását [42].

A radikális méheltávolítás története

A mai értelemben vett radikális hysterectomia azonban egyértelműen *Ernst Wertheim* nevéhez fűződik, aki a XX. század elején 500 műtétről számolt be [66]. A kiterjesztett műtétek egyértelmű célja a daganat ép sebészi szélel való eltávolítása volt [66]. Később *Okabayashi* és tanára, *Takayama* egy továbbfejlesztett beavatkozást ismertettek, amely a parametrium szélesebb reszekcióját és a ligamentum vesicouterinum eltávolítását is magába foglalta [15,43]. Ezután *Meigs* módosította a korábbi műtéti technikát és a beavatkozást kismedencei lymphadenectomiával egészítette ki [37,38].

A jelenleg is végzett radikális műtétek alapjait a kórszövettan fejlődése teremtette meg. *Burghardt* és

munkatársai kutatásaik során igazolták, hogy a daganat milyen úton terjedhet a parametriumok felé. A közvetlen (direkt) és nyirokereken keresztül történő daganatterjedés és a „tumor embolia” felfedezése fűződik a nevükhöz. Az általuk vizsgált, parametriban elhelyezkedő nyirokcsomók, akár negatívak (daganatmentesek), akár pozitívak (áttétesek) voltak, elszórta, rendezetlenül és gyakran közel a medencefalhoz helyezkedtek el [4]. *Benedetti-Panici* és munkatársai által végzett kutatások során, a vizsgált esetek 93%-ában észleltek a parametriban nyirokcsomókat. Minden általuk vizsgált (és elnevezett) területen, vagyis a felszínes és mély („deep layer”) elülső parametriban, a lateralis és latero-distalis parametriban és a sacrouterin szalagokban egyaránt találtak pozitív és negatív nyirokcsomókat is. A fent említett területeken az esetek 36%-ában észleltek áttétes nyirokcsomókat [2]. A méhnyakrák miatt végzett műtéteket 1974-ben *Piver* csoportosította a radikalitás (kiterjesztés) alapján. Meghatározó jelentőségű közleményében az egyes csoportokra (műtétekre) vonatkozó javallatokat is bemutatta [50]. Az eredeti osztályozás még jelenleg is viszonylag széles körben használt, ugyanakkor több szempontból is idejétmúltnak tekinthető. Az újabb csoportosítást (EORTC, Querleu-Morrow) a későbbiekben tárgyaljuk [52,41,64,68,69]) (3-4. táblázat).

A jelenlegi kezelési gyakorlat eltérései

Méhnyakrák esetében - több tényező miatt - a klinikai kimenetel megőrizte változatosságát. A radikális méheltávolítás kapcsán észlelt rövid- és hosszútávú szövődmények gyakoriságában is jelentős különbségek vannak [3,8,13,54,55]. A műtétet követően jelentkező, alsó húgyutakat érintő működészavarok is eltérő arányban léphetnek fel (8-80%) [22,70]. Számos olyan tényező létezik, amely befolyásolja a túlélést és a szövődmények arányát is. Magas kockázatot jelentő tényezők a nyirokcsomó-áttétek, a parametrium

daganatos érintettsége, a pozitív sebészi szélek, míg közepes (intermediar) kockázatot jelentő tényezők a stroma mély inváziója, a nyirokerek inváziója, valamint a daganat nagy mérete. Ezek tehát jelentősen befolyásolják a betegség kiújulásának kockázatát és a túlélést, függetlenül a végzett beavatkozás technikájától [2,17,22,32]. A szövődmények sokfélesége mellett gondot okoz az is, hogy azok súlyossága (egyáltalán mérhető-e tárgyilagosan a súlyosság?) mennyire meghatározottak és dokumentáltak pontosan. *Girardi* és munkatársai igazolták, hogyha növeljük a parametrectomia és a kismedencei lymphadenectomia radikalitását, akkor a parametriumban talált pozitív nyirokcsomók aránya 10%-ról 24%-ra, míg a pozitív kismedencei nyirokcsomók aránya 33%-ról 55%-ra növekedhet [17]. *Trimbos* és munkatársai azt találták, hogyha nő a tapasztalatuk az elvégzett beavatkozások számával („learning curve”), akkor az eltávolított nyirokcsomók száma is nő, s ezzel együtt javul a betegek túlélése is, amely nem az egyéb kórjóslati tényezők változásával van összefüggésben, hanem a műtéti jártassággal [57]. A parametriumok, a megfelelő hüvelygallér és a kismedencei nyirokcsomók eltávolítása elengedhetetlen és egyben a betegség kimenetelét is alapvetően befolyásoló lépések a radikális hysterectomia során. Az utóbbi évtizedek legtöbbet vizsgált és vitatott kérdése, hogy milyen szélességben kell a parametriumot eltávolítani [3,8,12,22,33]. Akiknél a daganat mérete kicsi, azoknál a parametrium daganatos érintettségének is kisebb a kockázata. Ennek kapcsán felmerülhet az, hogy nem lenne-e elegendő esetleg egy módosított radikális hysterectomia vagy egyszerű méheltávolítás, esetleg magas kúpkimetszés végzése annak érdekében, hogy a műtéti morbiditást és a szövődmények esélyét csökkentsük. Újabb kérdés, hogy az egyes intézetekben alkalmazott műtét előtti sejtpusztító gyógyszeres kezelés vajon befolyásolja-e a sebészi beavatkozás radikalitásának igényét [32,64]. Véletlen besorolásos, ellenőrzött tanulmányok

keretében vizsgálják, hogy a klinikai I/B-II/A stádiumú méhnyakrákban szenvedő betegnél alkalmazott Piver II és Piver III-szerint kiterjesztett műtetekkel, azt adjuváns sugárkezeléssel kiegészítve hasonló eredmények érhetőek-e el, ha azonos kockázati csoportba tartozó betegeket vizsgálnak [64]. Más vizsgálatok a gyakran alkalmazott műtét utáni sugárkezelés szükségességét kérdőjelezzik meg. Mindezen szempontokat figyelembe véve, FIGO I/B-II/A stádiumok esetében a jelenleg elfogadott kezelési mód Piver III radikalitású hysterectomia és kismedencei lymphadenectomia [22,64]. Egyes vizsgálatokban a parametrium, a paracervicalis és idegszövetek anatómiáját és élettanát tanulmányozzák különböző radikalitású műtétek esetében [2,4,17]. Példaként az ún. idegkímélő (nerve-sparing) technikákat említhetjük, amely során a n. hypogastricust és a kismedencei splanchnicus plexust kiperparálják és megőrzik mielőtt a parametriumot radikálisan eltávolítanák, azzal a céllal, hogy elkerüljék a műtét utáni működészavarokat [34]. Megemlítendő, hogy az eljárást Japánban dolgozták ki, ahol sokkal ritkább az elhízás, így könnyebb elvégezni ezt a beavatkozást [15]. Meg kell jegyezni, hogy ez a műtéti technika bizonyos szempontból előnyökkel jár, de nehezen megmagyarázható onkológiai kompromisszumot is jelent, mert a parametrium distalis és lateralis részéből - a parametrium sebészi „kettéosztása” miatt - egy jelentős szövetmennyiség visszamarad. E műtéti típus, illetve elgondolás túlélésre és kiújulásra való hatása még nem teljesen tisztázott. Höckel és munkatársai dolgozták ki a radikális mesorectalis disszekció műtéti technikáját [24,27]. Ez a beavatkozás azon a feltevésen alapszik, hogy a tumor szóródása elsődlegesen a méhnyakkal fejlődéstani szempontból közös egységet képező szervek felé történik, amely magában foglalja a méhet, a hüvely felső harmadát, a mesometriumot és a mesorectumot is [24]. Az eljárást paraaortalis lymphadenectomiával is kiegészítik, s a műtét kapcsán

igyekeznek az autonóm idegrostokat megtartani. A műtétek másik sarkalatos része a kismedencei lymphadenectomia. Az ezzel kapcsolatos tapasztalatokat és kérdéseket összegezve a következő kérdést tehetjük fel: az áttétes nyirokcsomó(k) eltávolítása csak egy fontos kórjóslati tényező megállapítására szolgáló, a műtét utáni kezelés szükségességét és típusát meghatározó módszer vagy egyértelmű terápiás értéke is van? Ha elfogadjuk azt, hogy a disszekciónak terápiás jelentősége is van, akkor a beavatkozás során a teljesség igényére kell törekednünk [32]. Kjørstad és munkatársai nem találtak összefüggést a túlélés és a visszahagyott nyirokcsomók száma között, amelyet lymphangiographiával vizsgáltak. E tanulmány kapcsán is törekedtek a lymphadenectomia alaposságára, a visszahagyott nyirokcsomók átlagos száma nem haladta meg a négyet. Ennek megfelelően e vizsgálat eredményei kapcsán sem lehet egyértelmű következtetést levonni az esetlegesen végezhető ún. szelektív lymphadenectomia vonatkozásában [30,31]. A nagy betegszámot felölelő vizsgálatok értékelését követően napjainkra már bizonyítottá vált, hogy egyértelmű összefüggés van a túlélés és az eltávolított nyirokcsomók száma között a petefészekrák, a colorectalis daganatok és az emlő rosszindulatú daganatai esetében [1,20,29].

Minőségbiztosítás és standardizáció

Egyértelmű, hogy a sebészi beavatkozás radikalitása és minősége jelentősen befolyásolja a perioperatív szövődmények előfordulását, az adjuváns terápia hatékonyságát, a lokális tumor kontrollt, a morbiditást és valószínűleg a túlélést is. Ennek megfelelően minden erőfeszítést meg kell tenni a sebészi beavatkozások megfelelő minőségéért [20,42,64].

Az indikációk, a szükséges radikalitás foka, illetve az újabb műtéti technikák alkalmazhatósága és onkológiai eredményei állandó vizsgálat alatt állnak. Ezek a tanulmányok, amennyiben

a sebészi beavatkozások feltételei és lépései objektív módon standardizáltak, az adatok könnyen reprodukálhatóak és a kezelés megfelelő minőségű, akkor megbízható és egyértelműen értelmezhető eredményeket szolgáltathatnak. A gyógyítás minőségének javulása a strukturáltsággal, az egységes követelményrendszerrel és az alkalmazott kezelési eljárásokkal függ össze. Ennek megfelelően az EORTC-GCG (European Organisation of Research and Treatment on Cancer - Gynecologic Cancer Group) célul tűzte ki e három terület minőségi indikátorainak megállapítását a radikális hysterectomia és a kismedencei lymphadenectomia vonatkozásában. Ezeket az elveket a gyógyítás minőségének fejlesztése érdekében minden országban figyelembe kell venni (3. táblázat) [41,64].

Minőségbiztosítás strukturális szinten

A strukturális minőségi indikátorok a gyógyítási tevékenységet végző források milyenségét és mennyiségét jellemzik. Ez alatt a gyógyító személyzetet, az ellátott betegek számát, az ágyszámot, és a technikai felszereltséget értjük [51]. Az irodalmi adatok alapján általában megállapítható, hogy a sok onkológiai esetet ellátó/ operáló egységek túlélési eredményei lényegesen jobbak, mint a kisebb forgalmú intézeteké, s ezért is tűnik megfelelő megoldásnak nagyobb centrumok létrehozása. Az új, költséges sebészeti technikák bevezetése is (laparoszópos és robotsebészeti eljárások) is egyértelműen a központosítás mellett szólnak. Napjainkban már senki sem vitatkozik azon, hogy azokban az intézetekben, ahol évente csak néhány radikális műtétet végeznek, sem a szakorvosok, sem az ápolószemélyzet nem tud megfelelő minőségű gyakorlatot szerezni. A magasszintű nőgyógyászati onkológiai jártasság csak hosszú évek (!) alatt, nagy betegforgalmú központban szerezhető meg, és magában foglalja a műtéttechnikát, az esetleges szövődmények szakszerű ellátását, illetve a korszerű perioperatív ellátást is [8,20,35,36,39] (5.táblázat).

Minőségbiztosítás kimeneti mutatók alkalmazásával

A kimenetel mérhető indikátora egyrészt a kezelt beteg teljesen egészséges állapota, másrészt a kapott kezelés minősége. Előbbi természetesen függ a beteg megelőző általános egészségi állapotától is. A beteg egészsége és a kezelés kimenetele függ az egyéni jellemzőktől, a daganat stádiumától és a betegség biológiai viselkedésétől. Nyilvánvaló, hogy a nem kellő gondossággal végzett dokumentáció jelentősen befolyásolja a kimenetellel kapcsolatos vizsgálatokat. A kockázati csoportok alapján történő, a betegség kimenetelére vonatkozó minőségbiztosítást napjainkban már az egészségbiztosítók, a kormányok és a pénzügyintézetek is alkalmazzák [64]. Az egyik ismert minőségbiztosítási program az NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program of American College of Surgeons). Az NSQIP egyes elemeit már sikeresen alkalmazzák a petefészekrák kezelésénél is (63). Hasonló rendszer a méhnyakrák minőségbiztosítására még nem áll rendelkezésre [29,64] (6.táblázat).

Eljárással kapcsolatos mutatók

Az eljárással kapcsolatos indikátorok választ adnak azokra a kérdésekre, hogy a betegség legkedvezőbb kimenetelét mely eljárások segítik elő.

A radikális hysterectomia a klinikai I/b-III/a stádiumú méhnyak daganatok standard kezelési módszere, s valószínűleg a minőség biztosítási rendszerben is ezt a szerepet kapja, ha megfelelő a radikalitása, a potenciális mikrometasztázisok területeit is érinti, jó lokális kontrollt és ezzel együtt kedvezőbb kimeneteli kilátásokat eredményez. A Piver-Rutledge-Smith klasszifikáció alapján a II-es és III-as típusú radikális hysterectomia az alkalmazandó standardizált eljárás. Egyes centrumokban - új technikák bevezetésével - radikálisabb parametrium-eltávolítást végeznek a III-as típusú radikális hysterectomián belül. Megjegyzendő, hogy a klasszifikációban

eddig nem sikerült tisztán és tárgyilagosan standardizálni a beavatkozás különböző lépéseit [35,41,64]. Nincsenek éles anatómiai határok, az eredeti klasszifikáció sokszor „szájról-szájra terjedés” miatt változott és gyakran pontatlanul alkalmazzák az egyes lépéseket. A jobb standardizáció és a pontosabb klasszifikáció létrehozásának igénye vezetett ahhoz, hogy az EORTC-GCG a Querleu és Morrow által módosított osztályozást hozta létre [41,52]. Mindkét klasszifikáció lehetőséget ad jobban standardizálható beavatkozásokra, és jól definiált anatómiai határokat alkotott. A nemzetközileg elfogadott anatómiai terminusok összehasonlítási lehetőséget biztosítanak a eljárások és a betegség kimenetelével kapcsolatban, amelynek alapja az operatív eljárás és eredményeinek pontos dokumentálása. Egy másik lehetőség a radikalitás mérésére az eltávolított parametrium és hüvelygallér hossza. Ezt a módszert korábban a hastükrözéssel (laparoszkooppal) és hasmetszés útján végzett eljárások összehasonlításánál használták, amely során szintén felvetődött az új osztályozás igénye [64]. Hoffmann és munkatársai mérték a parametrium teljes hosszát és annak az eltávolított parametriumnak a hosszát is, amelynél a cardinalis szalag és a sacrouterin szalag in situ marad a műtétet követően [22]. Ha a mérési módszerek reprodukálhatónak tűnnek a különböző vizsgálók által, akkor ez a módszer egy jó standardizáló eljárásaként használható a parametrectomia radikalitásával kapcsolatban.

A lymphadenectomia radikalitását hagyományosan az eltávolított nyirokcsomók számával mérték. Azonban az eltávolított nyirokcsomók száma nemcsak a sebészi radikalitástól, hanem az anatómiai helyzet különbözőségétől és a patológiai feldolgozás alaposágától is függ [32,49]. Másrészt az elégtelen számú eltávolított nyirokcsomó nem tükrözi a minimális standard feltételeket, így nem igazán használható a minőség biztosítására. Alig lehet meghatározni olyan minimális számot

a nyirokcsomókkal kapcsolatban, amely tükrözné a megfelelő radikalitást, bár az EORTC-GCG 12 darabban állapítja meg a minimumfeltételt [41].

Megemlítjük, hogy a megfelelő minőségű lymphadenectomiát sikerrel definiálták a gyomorrákkal kapcsolatban az egyes, előre jól meghatározott területeken lévő nyirokcsomók hiánya vagy jelenléte által [29].

A laparoszkópos és robotsebészeti technikák biztonságosak, kevés vérvesztéssel, elméletileg rövidebb műtéti idővel („learning curve” jelentősége!) és jobb életminőséggel járnak [57. A hashártya zárása és a drenázs kérdése vitatott, de úgy tűnik, hogy a peritoneum nyitva hagyása és a drénezés elhagyása csökkenti a lymphocysták kialakulását. Két kisebb véletlen besorolásos tanulmányban is igazolták, hogy a korai bélmozgatás csökkenti a kórházi tartózkodás időtartamát [35,36,44,64] (7.táblázat).

Minőségbiztosítási vonatkozások összegzése

A radikális méheltávolítás technikája az elmúlt évtizedek alatt számos változtatáson ment keresztül. Az irodalmi adatok alapján azonban nyilvánvaló, hogy a radikalitás, amely a morbiditást és az onkológiai kimenetelt alapvetően befolyásolja, jelentős eltéréseket mutat. A gyógyeredmények jelentősen javíthatóak a központok létrehozásával, ahol a sebészek megfelelő számú beteget műtenek ahhoz, hogy a beavatkozások minősége biztosított lehessen. A kimenetellel (helyi kiújulás aránya, túlélés, rövid- és hosszútávú szövődmények aránya) és az eljárásokkal kapcsolatos mutatók értékelése, standardizálása és a nemzetközileg érvényes minimumfeltételek minden intézetben való betartása nagyban hozzájárul az ellátás minőségének folyamatos javításához és a betegek gyógyulásához (4-6. táblázatok).

1.12. Speciális műtéti eljárások a méhnyakrák sebészetében

Lateralisan kiterjesztett parametrectomia (Laterally Extended Parametrectomy - LEP)

A módszert intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat során igazolt kismedencei nyirokcsomó-áttétes, korai stádiumú méhnyakrákos betegeknél alkalmaztuk [46]. A betegek nem részesültek adjuváns kezelésben.

Az első 31 esetet az 1994-2000-közötti időszakban operáltuk. Két beteget vesztettünk el, a többi 29 beteget 24-105 hónapig követtük (átlagban 60 hónap). A 29 betegből 25-en voltak daganatmentesek a követési periódus lezártakor. A Kaplan-Meier módszerrel számolt 5 éves kumulatív túlélés 85%-os volt. Szövődmény miatt 4 esetben történt reoperáció (16%), egy betegnél kezelésekre refrakter, másodfokú vizelet inkontinencia lépett fel. A korai stádiumú, nyirokcsomó-áttétes esetekben, maga a metasztázis ténye a legfontosabb faktor a betegség kiújulása szempontjából. Az irodalom alapján klinikai I/b stádium miatt operált esetek mintegy 15-20%-ban jelentkezik kismedencei nyirokcsomó-áttét.

Mind az érintett nyirokcsomók száma, mind az áttétek elhelyezkedése befolyásolja a prognózist, akár egy áttétes nyirokcsomó is szignifikánsan emeli a recidíva kockázatát. Ismertek azok a prognosztikai tényezők is, amelyek növelik a nyirokcsomó-metasztázis előfordulását, mint az LVSI, a parametrium daganatos infiltráltsága, a tumor mérete, a stroma invázió mélysége és a tumor differenciáltsága (grade).

A radikális hysterectomia után jelentkező kismedencei recidívák világítottak rá arra, hogy az esetek egy részében a radikális műtétek kiterjesztettsége elégtelen. Ezen tények birtokában került bevezetésre a nyirokcsomó-áttétes, korai stádiumú daganatban szenvedő betegek esetében az adjuváns sugárkezelés. A módszer bevezetését követően azonban a nem

randomizált, retrospektív tanulmányok nem igazoltak javulást a túlélési mutatókban. Már Burghardt és mtsai. beszámoltak a parametran nyirokcsomók véletlenszerű elhelyezkedéséről, viszont egyenlő arányban találtak áttéteket mind a medialis, mind a lateralis parametran régióban [4,5]. E tapasztalatok birtokában mindegyik szerző alapvető fontosságúnak tartja a parametrium egészének eltávolítását. A hagyományos radikális hysterectomia, kismedencei nyirokcsomó blokkdisszekcióval, a nyirokcsomó-áttétes esetekben, akár adjuváns sugárkezeléssel vagy nélküle, a betegek 40-50%-nál nem eredményez végleges gyógyulást. Az újonnan bevezetett LEP eljárás, áttörést jelentett a korábbi eredményekkel kapcsolatban. A tanulmányaink során a túlélési eredményeket együtt vizsgálatuk a korai és késői szövődeményekkel, az operációs idővel és a vérveszteséggel.

Az 1999 óta megjelent tanulmányok szignifikáns javulást igazoltak a túlélés tekintetében a magas rizikójú csoportba tartozó, korai méhnyakrák miatt operált betegeknél, akik adjuváns sugárterápiában vagy kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesültek. A munkacsoportunk által bevezetett, radikálisan kiterjesztett parametrectomia eddigi eredményei reménnyel kecsegtetnek a módszer validitását illetően [47].

A LEP technikája

A LEP a hagyományos radikális méheltávolítástól annyiban különbözik, hogy az arteria és véna iliaca interna ágrendszerét eltávolítjuk a medencefalról a nyirokcsomó-áttét oldalán. Az eljárás az a. és v. iliaca communis medencefalról való elemelésével kezdődik. A disszekció során megjelenik a psoas izomzat felszíne és a lumbosacralis plexus kismedencei szakasza. A v. és a. iliaca interna ágrendszere a medencefali struktúrák, izmokba való belépésig kerülnek eltávolításra. A disszekció végpontja a lumbosacralis plexus foramen

suprapiriformis-on való átlépésének helye. A műtét során a lumbosacralis plexus hátsó rostjait és az alatta fekvő piriformis izomzat kötőszöveti elemeit is eltávolítjuk. A hypogastricus érrendszer fali ágait, mint az iliolumbalis, medialis és inferior glutealis, pudendalis és obturator ereket is disszekáljuk. A paraortikus nyirokcsomó disszekció is az eljárás része, a mely a nyirokcsomók intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálatával jár. A paraaortikus nyirokcsomó-áttét kizáró kritérium volt a tanulmányban. Kétoldali LEP műtétet 5 esetben végeztünk [47].

A műtét eredményei

Intézetünkben 1993-2000 között 31 nyirokcsomó-áttétes, klinikai I/b stádiumú daganatban szenvedő beteg esett át LEP műtéten. A végleges szövettani vizsgálat két esetben okkult hüvelyi propagációt (pT2a), 6 esetben pedig a parametrium érintettségét igazolta (pT2b). A nyomonkövetés ideje átlagosan 60 hónap volt. A recidívák mindegyike egy éven belül alakult ki. Egy esetben supraclavicularis nyirokcsomó áttét, egy esetben tüdő metasztázis alakult ki. A másik két recidiváló eset ellátása nem a mi intézetünkben történt. Mindegyik kiújult daganatban szenvedő beteg az alkalmazott kemoirradiációs kezelés ellenére elhalálozott. Korai (3 héten belül) komplikáció a 14 betegnél nem jelentkezett. Egy esetben vérzés miatt került sor reoperációra, míg egy esetben az iliaca externa trombózis miatt embolectomia, illetve a hólyagfal nekrozisa miatt ideiglenes vizelet deviáció történt. Ezt követően mindkét beteg szövődménymentesen gyógyult. Az operált betegeink közül 23-an késői szövődmény nélkül gyógyultak, 2 beteg esetében közepes fokú, alsó végtagi nyirok oedema jelentkezett, amely miatt konzervatív kezelésben részesültek. A kis betegszám miatt statisztikai analízist nem végeztünk a patológiai stádium és a betegség kimenetelének összefüggéseit illetően. Azonban annyi megállapítható, hogy

azon nyirokcsomó-áttétes esetekben, amelyeknél a tumor kizárólag a méhnyakra korlátozódott, mindössze egy betegnél észleltünk recidívát. 15 esetben mikroszkópikus, 14 esetben makroszkópos vagy multiplex nyirokcsomó-áttétet találtunk. Mind a négy recidíva esetében vagy makroszkópos és/vagy multiplex nyirokcsomó metasztázist találtunk. Becslések szerint mintegy kétszáz beteget számláló prospektív, randomizált tanulmány folytatása lenne szükséges a LEP és a definitív kemoirradiációs kezelés pontos összehasonlításához [47].

Abdominalis radikális trachelectomia (ART)

Egyes országokban, megfelelő hatékonyságú szűrőprogramok hiányában, a méhnyakrák korai stádiumának felfedezése és kezelése a cél. A klinikai 1/a2-1/b stádiumú betegek standard kezelése a radikális hysterectomia, amely jó túlélési esélyt és megfelelő életminőséget biztosít a betegek számára, de mindezek mellett elveszítik esélyüket a gyermekvállalásra. Manapság az első gyermekvállalás időpontjának kitolódása, a még nem szült nőkben jelentkező méhnyakrákok számát emeli. E két tényező támasztotta az igényt olyan eljárás bevezetésére, amellyel lehetséges a fertilitás megőrzése, ezzel is javítva a betegség kezelése utáni életminőséget [14,16,53]. Az első, méhtestet és adnexumokat konzerváló műtétről 1932-ben Aburel (Románia) számolt be.

A korai emlő- és szeméremtest-daganatok fokálisan radikális műtéte és a szelektív regionális nyirokcsomó-disszekció mintájára Daniel Dargent (Franciaország) vezette be rutinszerűen a hüvelyi úton végzett eljárást, a klinikai 1/a2-11/a stádiumú méhnyakrák kezelésére. A beavatkozás során vaginalis úton kerül eltávolításra a méhnyak, a parametrium egy része, a hüvely felső harmada, majd a műtétet laparoszkópos kismedencei lymphadenectomiával egészítik ki [10].

Kezdetben magas műtéti szövődményarányról számoltak be (arteria iliaca externa, húgyhólyag sérülése, bélsérülés, kismedencei abscessus és haematoma). A beavatkozás onkológiai kockázata magas, a parametrium eltávolításának elégtelen volta miatt, amely az ún. random recidívák kialakulásának leggyakoribb helye. A 2 cm-nél nagyobb tumorok esetében 29% a kiújulások gyakorisága e beavatkozásnál [10]. Miután bebizonyosodott, hogy a fiatal életkor negatív kórjóslati tényező a méhnyakrák esetében, e csoportból nehéz kiválasztani a jó prognózisú, a parametriumra nagy valószínűséggel nem terjedő daganatban szenvedő betegeket. A radikális trachelectomiák különböző típusait igen nehéz prospektív tanulmányok keretében összehasonlítani a hagyományos radikális méheltávolítással vagy a definitív kemoirradiációs kezelésekkel - ez nemcsak szakmai hanem etikai problémákat is felvetne.

A hüvelyi radikális trachelectomia kapcsán a műtéti szövődmények alacsony aránya és a megfelelő radikalitás (a parametriumot illetően) csak nagyforgalmú centrumokban biztosítható [3,10,12,32].

A radikális abdominalis trachelectomia áthidalja ezeket a nehézségeket, mivel radikalitása és metodikája megegyezik a hagyományos, hasi úton végzett radikális méheltávolításával („Wertheim, Piver 3”), ezért nem kell a nőgyógyász onkológusnak új eljárást elsajátítania. Smith, Ungár és del Priore közölték az első 20 esetet, amely során mindössze egy műtéti szövődményt (ureter sérülés) regisztráltak [56].

Az osztályunkon végzett első 33 beavatkozás 1997 és 2000 között történt, a betegek követése - a közölt tanulmány szempontjából - 2003 októberéig tartott.

Az eljárás során a lig. rotundum átvágásával feltárjuk a retroperitoneumot és hagyományos, szisztematikus kismedencei lymphadenectomiát végzünk, amely magában foglalja az iliaca communis, glutealis superior, praesacralis, iliaca externa és

fossa obturatoria régióit. Az eltávolított nyirokcsomók intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálata is kötelező. Ha e nyirokcsomó régiók valamelyikében nyirokcsomó-áttétet igazoltunk, a tervezett beavatkozást laterálisan kiterjesztett radicalis hysterectomia irányába „konvertáltuk”, a műtétet paraaortikus lymphadenectomiával kiegészítve. Volt azonban olyan esetünk is, amikor a parametrectomia lateralis kiterjesztése mellett is megőrzésre került a méhtest, de ebben az esetben a végleges szövettani vizsgálat igazolt az egyik oldali parametriumban mikroszkópikus nyirokcsomó-áttétet, s így néhány nappal a primer műtétet követő reoperáció során történt a műtét lateralis kiterjesztése – a beteggel való részletes konzultációt követően. A műtét során az uterinalis ereket lekötjük, s a belső méhszáj magasságában történik a méhtest leválasztása cervixről. Erről a területről kerül egy szelet fagyasztásos szövettani vizsgálatra, a tumormentesség megállapítása céljából (a daganat biztonságos távolsága a corpus cranialis metszett felszínétől legalább 10mm). Ezt követően történik a méhtest visszavarrása a hüvelyconkra. A méhtest vérellátását innentől a lig. infundibulopelvicum erei biztosítják [3,56].

Az eljárás kapcsán kritikus pont a későbbi terhesség szempontjából a méhtest vérellátásának megőrzése. A hagyományos módon végzett radikális trachelectomia során az adexumok vérellátó rendszere biztosítja a méhtest vérellátását. Az uterinalis erek megtartása egy lehetőség a radikális trachelectomia módosított változatánál. A standard hüvelyi trachelectomia során az a. uterina leszálló ágai kerülnek lekötésre és eltávolításra, míg a felszálló ágrendszer megőrzésre kerül. A hasi úton végzett radikális trachelectomia során az uterinalis erek a ligamentum cardinale megnyitása után „felülről” kerülnek feltárássra, mintegy keresztezve a parametrectomia területét. A radikális méheltávolítások bármely típusa során, eddig az artéria

uterina vagy medialisán, vagy az artéria iliaca internából való eredésénél került lekötésre. Smith és munkatársai dolgozták ki azt az eljárást, amely az arteria uterina és annak felszálló ágrendszerének megőrzését célozza. Két módszer került bevezetésre [58,65].

Mindkét esetben a hagyományos radikális méheltávolítás műtete során megismert feltárásból keressük fel a kismedencei lymphadenectomia és parametrectomia területét. A ligamentum rotundum átvágását követően a latum lemezeket megnyitjuk, látótérbe hozzuk a psoas izomzat, az infundibulopelvicus szalag és az átvágott rotundum szalag háromszöge által határolt kismedencei érhálózatot. Elvégezzük a kismedencei radikális nyirokcsomó disszekciót, intraoperatív szövettani vizsgálatra küldve a műtéti preparátumot. Ezt követően megnyitjuk a pararectalis és paravesicalis spáciumokat, majd a műtéti területről mobilizáljuk mindkét oldali húgyvezetékét.

1.módszer: Az arteria iliaca interna lekötése, átvágása és reanasztomózi.

Az arteria iliaca interna klippelésre, majd átvágásra kerül a bifurcatiótól 2cm-re disztálisan. A klippeléshez ún. „bulldog-klippeket” használunk, majd a klippelt artéria distalis és proximalis csonkjába is fiziológiás sóoldattal hígított herparint fecskendezünk. A distalisan felhelyezett klippel együtt elmozdítjuk az arteria iliaca ágrendszerét caudalis irányba, miközben a belőle kilépő arteria glutealis superior, arteria obturatoria, a vaginalis artériás halózat, az arteria vesicalis superior és arteria umbilicalis ágrendszere az eredésüknél lekötésre kerülnek. Ezzel mobilizálódik a leköötött arteria iliaca interna és annak folytatásában az uterinalis ágrendszer. A következő lépésben 2,5-szeres nagyítást biztosító sebészi mikroszkóp segítségével az arteria uterina (a parametrium medialis szélén elhelyezkedő) felszálló és leszálló ágrendszerének szétválasztása és kipreparálása

történik. Ettől a lépéstől még mobilisabb lesz az arteria uterina és iliaca interna érhálózata, s azt caudalis irányba tudjuk mozdítani a műtéti területről. A radikális tracheletomia elvégzése után, 6-0-s PDS nylon fonállal reasztomózt készítünk az arteria iliaca interna proximalis csonkjával. A klippek eltávolítása után mindkét oldalon ellenőrizzük az erek pulzációját.

2. módszer: Az arteria iliaca interna és arteria uterina ágrendszerének szkeletizálása.

Ez a módszer nagyban hasonló az első esetben részletezett eljáráshoz, azzal a különbséggel, hogy az arteria iliaca interna nem kerül klippelésre és átvágásra, viszont az ágrendszeréhez tartozó erek mindegyikét lekötjük, s leválasztjuk a medencefalról, kivéve az uterinalis artériát. A beavatkozás során vigyázni kell az arteria uterinára, melynek átmérője 1,5-2mm, s nagyon érzékenyen, spazmussal reagál mechanikus és hőhatásokra is. Felkeressük és megnyitjuk a vesicouterinalis és rectovaginalis réseket, majd az uterer csatorna felkeresése után, a húgyvezetékét a beszájadás irányába kipreparáljuk, ezzel az uretert eltávolítva a műtéti területtől. A disszekció során a sacrouterin szalagok is ellátásra kerülnek, ezzel is mobilisabbá és jobban hozzáférhetővé téve a parametrectomia területét. Itt megjegyzendő, hogy a hagyományos, általunk is végzett radikális hysterectomia során éppen fordított sorrendben követik egymást ezek a lépések, ugyanis a standard parametrectomia első lépése, a latum lemez középső részén elhelyezkedő, az uterinalis ágrendszert is magában foglaló terület disszekciója. A következő lépésben a paravaginalis régió kipreparálása történik, majd a hüvelyt a cerixtól 3cm-re distalisan nyitjuk meg. Ezzel lényegében a műtéti preparátumunk cranialis irányba mobilizálhatóvá válik, csökkentve az arteria iliaca interna ágrendszerének

feszülését. A következő lépésben a méhnyak- csatorna belső szájadékának magasságában, ahol az arteria uterina fel- és leszálló ágrendszer kettéválik, elektromos késsel leválasztjuk a méhnyakat a méhtestről, amelyet - természetesen az ép minimum 10 mm-s ép sebészi szél betartva - intraoperatív szövettani vizsgálatra küldünk. Létezik olyan sebészi iskola, akik fel nem szívódó ethilon tova futó öltéssort helyeznek be cerclage gyanánt, a későbbi terhesség kihordása, vagyis a méhnyak-elégtelenség megelőzése érdekében. Ezt intézetünkben nem alkalmazzuk. Az ép sebészi szél megállapítására küldött preparátumot 3,6,9 és 12 óránál jelöljük a patológus számára. A hüvely és a méhtest egyesítése tova futó, 3-0-s, nem felszívódó varrattal történik, ezzel biztosítva egy bizonyos fokú „cerclage-szerű” záróhatást [53,58,65].

Eredmények az első 33 beteggel kapcsolatban

A tervezett ART-műtéttől 3 esetben álltunk el (két esetben kismencedei nyirokcsomó áttét, egy esetben pedig a cervix-corporum reszekciós vonal tumoros érintettsége miatt). A műtétek során átlagosan 32 nyirokcsomót távolítottunk el. Minden beteg FIGO 1. stádiumú daganatban szenvedett (10 1/a2, 15 1/b1, 5 1/b2). A 15 1/b1 stádiumú méhnyakrákban szenvedő páciensnél 11 esetben volt 2cm-nél kisebb a primer tumor átmérője, 4 esetben pedig 2-4cm közötti volt a daganat. 3 esetet kivéve laphámrák volt a szövettani diagnózis (1 adenocarcinoma, és 2 glassy-cell tu.). Adenocarcinoma esetén a beteget tájékoztattuk a petefészek-áttét rizikójáról is, aki ennek ellenére döntött az adnexumok megtartása mellett. Minden esetben ép sebészi széleket igazolt a szövettani vizsgálat, minimum 5mm-es szabad sebészi margóval. Az intraoperatív szövődmények közül megemlítendő, hogy egy esetben egyoldali ureter sérülés történt, amelyet stent behelyezését követően end-to-end anasztomózis készítésével láttunk el. Terhesség 10 esetben

jött létre (2010-ig), amelyek között spontán és IVF-ET útján fogant is volt. A várandósságok érett szüléssel zárultak, elektív császármetszés kapcsán [45,62].

Az ART és VRT közötti döntést, a jelen irodalom alapján a tumor mérete és az invázió mélysége határozza meg (2cm kisebb tumor és 10mm-nél kisebb invázió).

A műtét közben észlelt, méhnyak állományán túl propagáló tumor és/vagy nyirokcsomó-áttétek, valamint az infundibulopelvicus szalag sérülése befolyásolják az ART kivitelezhetőségét. A szerzett tapasztalatok alapján kerestük azon preoperatív feltérképezhető tényezőket is, amelyek nagy valószínűséggel utalhatnak a tervezett ART műtét kivitelezhetetlenségére, de egyelőre ilyet nem sikerült azonosítanunk [58,56].

Azon fiatal, korai méhnyakrákban szenvedő betegek, akik radikális, hasi úton végzett hysterectomián esnek át, mintegy 40%-ban lennének alkalmasak a hasi úton végzett radikális trachelectomiára is. A relatíve új műtéti beavatkozás sikeressége ellenére, a hosszútávú fizikális és emocionális hatások elemzése még számos kérdést vet fel. A vizsgálatok fájdalmas menstruációról, nyakcsatorna-szűkületről, dyspareuniáról, a daganatos betegséggel kapcsolatos súlyos fokú szorongásról és a teherbeesés sikertelenségétől való félelemről számolnak be, amelyek jelentősen befolyásolhatják a beteg műtét utáni életminőségét. Sajnos ezek a fontos tényezők sokszor figyelmen kívül esnek a túlélés vizsgálata során. A vizsgálatok hangsúlyozzák a preoperatív tájékoztatás és a posztoperatív fizikális és pszichés támogató kezelések fontosságát. Az életminőség vizsgálata csak az ún. „Nyílt végű kérdőívek” alkalmazásával lehetséges, amelyet saját beteganyagunkon is tervezünk alkalmazni [7,9,53,67].

Radikális méheltávolítás ún. Piver 5-szerinti kiterjesztése (Class V.) - exenteratív sebészeti elemekkel való kombináció

A radikális méheltávolítás és a kismedencei nyirokcsomók disszekciója a standard eljárás a korai stádiumú méhnyakrák kezelésében. A helyileg előrehaladott daganatok esetében az iránymutatások a jobb teljes és betegségmentes túlélést biztosító, kemoterápiával kombinált sugárkezelést részesítik előnyben az önmagában végzett sugárkezeléssel szemben. A múltban megjelent tanulmányok az előrehaladott (II/b-IV) stádiumokban a sebészeti eljárások létjogosultságát megkérdőjelezték a kemoterápiával kombinált sugárkezeléssel szemben [3]. Konszenzusként említhető, hogy az elsődleges sebészi kezelések után kiújuló méhnyakrákok esetében kemoterápiával kombinált sugárkezelés a választandó, míg az irradiáció, vagy kemoirradiáció után centrálisan kiújuló daganatok esetében az egyetlen gyógyulási esélyt biztosító eljárás a kismedencei exenteráció. Az előrehaladott vagy a medencefalán kiújult daganatok kezelésére csak a palliatív kemoterápia jön szóba.

A radikális méheltávolítás Piver V. típusa esetében a standard radikális hysterectomia mellett részleges húgyhólyag- és/vagy húgyvezeték-eltávolítás is történik, de egyes esetekben bélreszekció is része lehet a műtétnek.

2. Célkitűzések

A korai méhnyakrák standard kezelési módszere a radikális méheltávolítás kismedencei lymphadenectomiával. A lokálisan előrehaladott méhnyak daganatok kezelésében a randomizált klinikai összehasonlító vizsgálatok eredményei alapján, a jobb teljes és betegségmentes túlélést biztosító kemoirradiációs kezelés az elfogadott módszer a sebészi kezeléssel szemben. [40].

A radikális sebészi kezelést követően kiújuló méhnyakdaganatok esetében elsősorban kemoirradiáció javasolt, míg a priméren besugárzással vagy kemoirradiációval kezelt, centrálisan recidiváló, de távoli áttétet nem adó daganatok kuratív esélyt adó kezelési módszere a kismedencei exenteráció [3,23].

Az előrehaladott recidív vagy medencefalat beszűrő daganatok esetében a konszenzus szerint palliatív kezelési módszerek jönnek csak szóba [3,12].

Amint azt a bevezetőben már említettem, Wertheim 1912-ben vezette be a radikális hysterectomia kifejezést és egyben kezelési módszert, amely a műtéttechnikát illetően az évek során számos változtatáson ment keresztül [66]. A beavatkozások Piver-Rutledge-Smith szerinti klasszifikációja még napjainkban is a klasszikus osztályozást képviseli, amelyet a jobb értelmezhetőség és reprodukálhatóság miatt azóta többször módosítottak (2-4. táblázat). [50].

A Piver szerinti klasszifikáció hiányosságai miatt dolgozta át ezt a beosztást Querleu és Morrow 2008-ban, majd ezt követte a Trimbos úgy nevezett TNM-szerű klasszifikációja és az EORTC által javasolt osztályozás 2009-ben (3-4. táblázat). [52,57,64].

A radikális hysterectomia Piver V. típusa egy heterogén beavatkozás-csoport, amelyben a klasszikus radikális hysterectomián kívül a kismedencei exenteratio során végzett

beavatkozások elemei is feltűnnek, mint a hólyag és az ureter reszekciója (2.táblázat).

Az általunk Piver V. néven végzett beavatkozás során a bélreszekció is a műtéti palettára került.

Az utóbbi években a témával kapcsolatosan nem születtek közlemények, ezért az általunk operált 45 beteg esetei alapján értékeltük a műtéti eljárás(ok) és módszerek kivitelezhetőségét, létjogosultságát, a szövődmények gyakoriságát, valamint a betegek túlélését.

3. Beteganyag és módszer

Alkalmazott műtéti eljárások

Standard radikális méheltávolítás

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

LEP

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

Piver 5-szerint kiterjesztett radikális méheltávolítás

A radikális hysterectomy standard típusa és/vagy LEP műtét a kismedencei exenteráció műtéti elemeivel történő kombinációja, amellyel tumormentes sebészi szélek biztosíthatóak.

A húgyvezeték, a húgyhólyag és bél sebészetének elemei:

- húgyhólyag falának reszekciója és primer zárása
- úgynevezett psoas-hólyag képzés, amely során a disztális, medencebemenet alatti húgyvezeték, illetve annak a húgyhólyagba történő beszájadásának reszekciója, a

hólyag mobilizációja, a psoas izomzathoz való rögzítése, majd a húgyvezeték beültetése történik

- uretero-ileocystostomia, amely során az eltávolított húgyvezeték-szakasz pótlása izolált, kirekesztett ileumkacccsal történik, a feszülésmentes anasztomózist biztosítva
- részleges vagy teljes hólyageltávolítás, vizeletelvezetési technikák alkalmazásával (úgynevezett anterior supralevator kismedencei exenteráció) orthotopicus hólyagképzés („Budapest-pouch”) [60]
- kirekesztett bélből (ileum) képzett hólyag (Bricker-conduit)
- vastagbél reszekció primer anasztomózissal
- ileum reszekciója

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

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

Betegek

1993. és 2005. között 2540 beteget referáltak intézetünkbe méhnyakrák miatt. Ebből 1195 beteg elsődleges kezelésként irradiációban vagy kombinált kemoirradiációban részesült. A fennmaradó 1345 beteg elsődleges kezelése sebészi volt, kuratív céllal. Ez elmúlt 13 év alatt, a kezelési stratégiák jelentősen változtak. A laterálisan kiterjesztett parametrectomia 1996-os bevezetése előtt, a lokálisan

előrehaladott (FIGO II/b stádium) daganatban szenvedő betegek esetében bevezető kemoterápiát vagy üregi HDR-AL kezelést alkalmaztunk. A műtéti kezelésben részesültek közül 45 lokálisan előrehaladott klinikai stádiumú (I/b2-III/b, pT1B2-III/B) méhnyakrákban szenvedő beteg esett át a klasszikus radikális méheltávolítás Piver 5. típusán.

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

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

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

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

4. Eredmények

Ahogy a 8. és 9. táblázatban is látható, az indikációk széles skálán mozogtak, a betegpopuláció heterogén volt, minden kategóriában csupán egy-két páciens szerepelt.

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

Mindezekből is következik, hogy a leggyakrabban végzett „kiegészítő” sebészi beavatkozás egyrészt a húgyhólyag reszekciója volt elsődleges zárással, másrészt a húgyvezeték disztális szakasza és a hólyagfal részleges eltávolítása, úgynevezett psoas-hólyag képzésével. Itt jegyzendő meg, hogy a húgyhólyag nyálkahártyájának tumoros invázióját egyetlen esetben sem igazolta a szövettani vizsgálat, így valódi FIGO IV/A stádiumú daganat sem igazolódott. Azon 18 beteg esetében, akiknél anterior propagációt észleltünk, 12 esetben a parametrium érintettsége is bizonyítást nyert, 6 esetben pedig a hüvely felső harmada is infiltrált volt.

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

Érdekes, hogy az anterior propagáció minden esetben a parametriumot és/vagy a hüvely felső harmadát érintő invázióval járt. Még egy érdekesség, hogy a 18 anterior

propagációt mutató eset közül 11 betegnél, akár posterior propagációval vagy anélkül, a nyirokcsomók negativitása igazolódott.

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

Patológiai TNM

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

Szövetetani típusok

Harminckilenc esetben laphámrák (egy esetben nagysejtes, el nem szarusodó típus), 6 esetben pedig mirigyrák igazolódott (1 adenoid, 2 glassy-cell, 1 mucoepidermoid, 2 endocervicalis típusú adenocarcinoma). **A 43 planocellularis és adenocarcinoma (1 adenoid, mucoepidermoid, 2 endocervicalis adenocarcinoma) esetében 4 esetben grade 1, 29 esetben grade 2, 10 esetben pedig grade 3-as tumor igazolódott.**

Túlélés és kiújulás

A vizsgált betegcsoport heterogenitása miatt, mind az indikációk, mind a terápiás módszerek szempontjából végzett összehasonlító elemzés korlátozott értékű. A 45 betegből 25 beteg élt az elvégzett beavatkozást követően 5 évnél tovább betegségmentesen (NED: no evidence of disease), s egy beteget kezeltünk kutatív célzattal recidíva miatt. Az alapbetegségben

16 beteg halt meg, 2 közülük 5 év után. Két beteg más primer rosszindulatú daganat, egy apoplexia következtében, egy pedig késői komplikáció következtében halálozott el. Az 5 éves teljes túlélés 55,6%, a kiújulásmentes túlélés pedig 53,3% volt. A 17 kiújult daganatos esetből 11 recidivált az első két évben (6 az első évben), 2 az első 3 évben, egy 4 év után, 3 esetben pedig 5 év után lépett fel a kiújulás.

Lokális recidíva 16 esetben lépett fel, egy betegnél pedig távoli áttét keletkezett. Ennél a betegnél azonban emlőrák is igazolódott, így a távoli áttét nagy valószínűséggel emiatt alakult ki.

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

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

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

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

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

A 16 anterior tumoros propagációt mutató, a parametriumot és/vagy hüvely felső harmadát infiltráló daganatban szenvedő páciens közül 7 (44%) volt életben 5 évet követően, 7-en haltak meg daganatkiújulás, egy beteg halt meg késői komplikáció, egy pedig áttétes emlőrák következtében.

Tanulmányunkban a 3 vesicovaginalis tér infiltrációt mutató esetből 2 NED és egy DOD eset volt; az 5 húgyhólyag izomzatot infiltráló tumor közül 3 NED és 2 DOD volt.

Azon 8 ureter csatorna inváziót, de vesicovaginalis tér és húgyhólyag izomfal infiltráltságot nem mutató esetből, 4 DOD volt, egy beteg halt meg késői komplikációban, egy primér mellrákban, egy betegnél NED, egy esetben pedig sikeresen kezelt kiújult tumort regisztráltunk, 10 éves túléléssel. A

fent említett 16 betegből két esetben észleltük a hólyag izomfala és a húgyvezeték csatorna együttes infiltráltságát, közülük egy halt meg a méhnyakrák következtében. Posterior propagációt 3 esetben igazoltunk. Kettő közülük az alapbetegség következtében halt meg. Egy esetben a vesicovaginalis térbe és a sacrouterin szalagra való direkt terjedés, egy esetben pedig retrocervicalis, közvetlen ileumra való terjedést igazoltunk.

A 12 patológiai II/b stádiumú, anterior propagációt mutató eset közül 6 esetben észleltünk tumormentes 5 éves túlélést (NED, 50%), 4-en haltak meg az alapbetegség következtében (DOD), egy daganat kiújult, de sikeresen kezeltük, s egy esetben pedig primer emlőrák volt a halál oka.

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

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

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

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

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

Parametrium inváziót nem mutató daganatos esetek (n:24)

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

Sugárkezelés

Sugárkezelésben 4 beteg részesült (teleterápia és afterloading kezelés). Mind a 4 beteg elhalálozott (egy esetben

sugárkezeléssel összefüggő komplikáció, egy esetben apoplexia, s két esetben kiújult daganat következtében).

Bevezető (neoadjuváns) kemoterápia

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

Szövődmények

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

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

Vérzés

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

Sérülések

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

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

Műtét utáni lázas állapot

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

Egy esetben alakult ki kismedencei tályog, amely konzervatív kezelés és hasfali punkció után rendeződött.

Sipolyképződés

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

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

Nyirokciszta és nyiroködéma

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

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

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

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

Csökkent vizelési inger

A műtét következtében 9 esetben észleltünk csökkent vizelési ingert.

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

Vizelet inkontinencia

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

Peroneus idegbénulás

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

Artéria trombózis

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

Húgyvezeték szűkülete és elzáródása

Egy betegnél, aki elülső supralelevator exenteráción, orthotopikus (Budapest-pouch) hólyagképzésen és sigmabél reszekción esett át, egyoldali alsó végtagi nyiroködéma és hydronephrosis keletkezett, következményes vesefunkció-csökkenéssel, a húgyvezeték megtöretése miatt. Ebben az esetben tartós percutan nephrostoma került behelyezésre. Három esetben psoas-hólyag képzést követően észleltünk húgyvezeték-elzáródást, vesemedence-tágulatot és hydronephrosist. Két betegnél percutan nephrostoma behelyezése, egy esetben pedig dialízis is szükségessé vált. Később mindhárom esetben sikeres vékonybél-interpozitum beültetést végeztük a lezárt húgyvezeték helyére.

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

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

Bélelzáródás

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

Egyéb szövődmények

Egy beteg esetében 2 hónappal az első műtétet követően, húgyhólyag-kövességet igazoltunk, amely miatt hólyagmegnyitást végeztünk és a követ eltávolítottuk. A vizeletelvezetést átmenetileg Bricker-hólyag képzésével oldottuk meg. Három hónappal később a kirekesztett ileumkacsba szájaztatott húgyvezetékeket a hólyagba ültettük.

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

5. Megbeszélés

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

Beteganyagunkban egy esetben következett be szövődmény miatti halálozás. Az említett beteg bevezető 2 ciklus CMVB kemoterápiát kapott, majd standard radikális méheltávolításon, részleges hólyagfal-reszekción, majd a műtét után teljes széria sugárkezelésen esett át. Két hónappal a sugárkezelés befejeztével a húgyvezeték szűkülete, és következményes hólyagfal-elhalás keletkezett, amely miatt kétoldali percutan nephrostoma behelyezése történt. Négy hónappal később szeptikus hashártya-gyulladás és vékonybél-elzáródás alakult ki. Emiatt vékonybél-reszekció történt, majd a beteg ezt követően elhalálozott.

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

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

Anyagunkban a csökkent vizelési képesség, valamint a következményes túlfolyásos és urge inkontinencia volt a leggyakoribb szövődmény. Az eredmény nem volt meglepő a standard radikális méheltávolítások után észlelt hasonló eredményekkel összehasonlítva.

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

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

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

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

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

Kohorsz tanulmányunkban a sipolyok kialakulásának kockázata 6,7% volt, amely magasabb, mint a standard radikális műtétek esetében. A magasabb arányt a hólyagon végzett sebészi beavatkozások kockázatai eredményezik. A korábbi tanulmányokban a radikális méheltávolításokat követően, a

húgyvezeték-hüvely közötti sipolyképződés aránya 5-10% között változott, jelen tanulmányunkban már csak 1% alatti arányt észleltünk. A sipolyok egy része spontán záródik, de bizonyos esetekben tartós katéter behelyezése, vékonybél-interpozitum beültetése, vagy egyéb vizeletelvezetési eljárás alkalmazása válhat szükségessé.

A beteganyagunkon végzett vastagbél-műtétek mind szövődménymentesen voltak.

Az anterior terjedést mutató vagy a hólyag izomfalát infiltráló, de a nyálkahártyát nem érintő (pT1IB), vagy parametrium inváziót nem mutató daganatos esetek 50%-a egyedüli műtéttel is kuratív eséllyel kezelhető, az adjuváns kezelés szükségessége nélkül (5 éves túlélés kb. 50%).

Hasonló eredmény nem ismert a csak irradiáción, vagy kemoterápiával kombinált sugárkezelésen átesett betegek esetében, mivel a sugárkezelés kezdetekor a fent említett patológiai stádiumok és mikroszkópos tumorterjedés lényegében nem diagnosztizálhatók a tervezett kezelés előtt. Mindezek miatt eredményeink a lokálisan előrehaladott, kemoterápiával kombinált sugárkezelésben részesített betegek túlélési adataival csak igen korlátozott mértékben hasonlíthatóak össze.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Az a tény, hogy az extracervicalis terjedés beteganyagunkban is a hólyag felé történt leggyakrabban, alátámasztja a Höckel és mtsai. által hangsúlyozott ún. kompartment-teóriát, amely a fejlődéstanilag azonos elemekből származó szövetek felé terjedés lehetőségét tételezi fel [21,24,27].

6. Tudományos eredmények összegzése

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

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

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

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

5. Psoas-hólyag képzését követően a vesico-vaginalis fistula kialakulásának esélyével is számolni kell. Ilyen esetekben - amennyiben a sipoly spontán nem záródik - vizeletelterelés illetve uretero-ileocystostomia a megoldás.

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

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

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

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

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

7. Táblázatok

I. Stádium A daganat csak a méhnyak állományára terjed (a méhtestre való terjedés nem igazolt) *

I/A Az invazív méhnyak daganat mikroszkópos vizsgálattal igazolt, a legmélyebb kiterjedése, nem nagyobb, mint 5mm, a szélességi kiterjedése nem nagyobb, mint 7mm

1/A1 a stroma invázió mélysége nem nagyobb, mint 3mm, a horizontális kiterjedése pedig nem haladja meg a 7mm-t

1/A2 a stroma invázió mélysége nagyobb, mint 3mm, de nem nagyobb, mint 5mm, a horizontális kiterjedése nagyobb, mint 7mm

I/B A makroszkóposan látható, klinikai elváltozás csak a méhnyakra korlátozódik vagy préklinikai a tumor, mely nagyobb, mint a stádium 1/A esetek-

1/B1 klinikailag, makroszkóposan látható 4 cm-nél nem nagyobb tumor

1/B2 klinikailag, makroszkóposan látható 4 cm-nél nagyobb tumor

II. Stádium A daganat túlterjed a méhen, de nem érinti a medencefalat vagy a hüvely alsó harmadát

II/A méhnyak daganat parametrium invázió nélkül

II/A1 klinikailag, makroszkóposan látható tumor, mely nem nagyobb, mint 4cm

II/A2 klinikailag, makroszkóposan látható tumor, mely nagyobb, mint 4cm

II/B méhnyak daganat parametrium invázióval

III. Stádium A méhnyak daganat a medencefalra terjed és/vagy hüvely alsó harmadát is infiltrálja és/vagy hydroureteret okozva vagy nem funkcionáló vesét **

III/A a méhnyak daganat a hüvely alsó harmadát infiltrálja, de nem terjed a parametriumra

III/B A méhnyak daganat a medencefalra terjed és/vagy hydronephrosist vagy nem funkcionáló vesét okoz

IV. A valódi kismedencén való túlterjedés vagy biopsziával, szövettanilag igazolt, hólyagnyálkahártyára vagy a rectum nyálkahártyájára való terjedés. A nyálkahártyán észlelt bullosus odema nem tartozik ezen stádiumba

IV/A környező szervekre terjed

IV/B távoli szervekbe ad metastasist a méhnyak daganat

Megjegyzések a módosított stádiumbeosztáshoz:

* Minden makroszkóposan látható invázió - különösen a superficiális inváziót mutató esetek - a klinikai I/B stádiumba tartoznak. Az invázió a stroma invázió mélységére (5mm-nél nem nagyobb) és a daganat horizontális kiterjedésére (7mm-nél nem nagyobb) vonatkozik. Az invázió mélyége nem lehet nagyobb, mint 5 mm, amelyet a superficialis vagy glandularis eredetű epithelium szövetének bázisától mérünk. Az invázió mélysége minden esetben mm-ben adandó meg, kivéve a korai minimális stroma inváziót mutató eseteket (1mm-ig). A vascularis vagy nyirokér-invázió jelenléte nem változtatja meg a stádiumbeosztást.

** Rectalis vizsgálattal nincs tumormentes terület a medencefal és a primer tumor között. Minden hydronephrosis és nem funkcionáló vese esete ebbe a csoportba tartozik, mindaddig, míg ezeknek más kóroka nem igazolódik

I	<p>Extrafascialis hysterectomia</p> <p>Az a. uterina, a ligamentum sacrouterinum és a ligamentum cardinale, valamint hüvelygallér nem kerül eltávolításra</p>
II	<p>Módosított radikális hysterectomia</p> <ul style="list-style-type: none"> - A húgyvezetékeket felszabadítjuk a paracervicalis pozícióból, de nem választjuk el a pubovesicalis szalagtól - Az a. uterina átvágása a húgyvezetéktől mediálisan - A ligamentum sacrouterinum átvágása a méh és a keresztcsont között félúton - A ligamentum cardinale mediális részének eltávolítása - A hüvely felső harmadának eltávolítása - Kismedencei lymphadenectomia
III	<p>Meigs-szerinti hysterectomia</p> <ul style="list-style-type: none"> - A húgyvezeték teljes disszekciója a pubovesicalis szalagtól, a hólyagba való belépésig (az a. vesicalis superior megőrzésre kerül) - Az uterinalis erek átvágása eredésüknél - A ligamentum sacrouterinum átvágása a keresztcsont magasságában - A ligamentum cardinale átvágása a medencefal magasságában - A hüvely felének eltávolítása - Kismedencei lymphadenectomia
IV	<p>3 ponton radikálisabb a III. típusnál:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a húgyvezeték teljes disszekciója a pubovesicalis szalagtól - Az a. vesicalis superior feláldozása - A hüvely felső $\frac{3}{4}$-ének eltávolítása
V	<p>A IV. típusnál radikálisabb a következőben:</p> <p>A daganatosan érintett húgyvezeték vagy a hólyag megfelelő részének kimetszése, majd a húgyvezeték újbóli beültetése a hólyagba (neoimplantáció)</p>

2. táblázat: A radikális méheltávolítás Piver-Rutledge-Smith-szerinti osztályozása

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

3. táblázat: Az EORTC-GCG osztályozása

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

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

	Minőségi mutatók	Elfogadott standard
	- Radikális méheltávolítások száma (sebész/év)	≥10
	- Radikális méheltávolítások száma (intézet/év)	≥20

5. táblázat: Strukturális mutatók a radikális méheltávolítás minőségbiztosításában

Minőségi mutatók	Elfogadott standard
Radikális méheltávolításon átesett méhnyakrákos betegek 5 éves túlélése (FIGO I-IIA stádium)	≥80%
Kismedencei kiújulás aránya radikális méheltávolítás után	≤15%
Műtét utáni halálozás	≤1%
Műtét utáni vérzés	≤1%
Húgyvezeték sérülése	≤1%
Bélelzáródás	≤3%
Mélyvénás thrombosis	≤5%
Tüneteket okozó lymphocysta	≤3%
Húgyvezeték szűkülete	≤3%
Hasfali heg sérv	≤3%
Sebészi beavatkozást igénylő sipoly (vesico-, uretero-, rectovaginalis)	≤5%
Pozitív (daganatosan érintett) sebészi szél aránya radikális méheltávolítás kapcsán	

6. táblázat: Kimeneteli mutatók a radikális méheltávolítás minőségbiztosításában

Minőségi mutató	Elfogadott standard
Műtéti leírás, amelyben nyilatkoznak a beavatkozás lépéseinek radikalitásáról, és lymphadenectomia kiterjesztettségéről	≥95%
Kismedencei lymphadenectomia aránya, ahol az eltávolított nyirokcsomók száma > 11	≥90%
Kismedencei lymphadenectomia aránya, ahol az eltávolított nyirokcsomók száma > 11	≥95%
Kismedencei lymphadenectomia aránya, amely kapcsán legalább egy nyirokcsomó eltávolításra került mindkét a. iliaca communis, a. iliaca externa és interna és obturator régióból	≥95%
Radikális méheltávolítások aránya, ahol nem történt peritonealis zárás és retroperitonealis drenázs	≥95%
Megfelelő perioperatív antibiotikus profilaxisban részesülő betegek aránya	≥90%
Az 1. posztoperatív napon normális diétán levő betegek aránya	

7. táblázat: Műtéti eljárásra vonatkozó minőségi mutatók

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

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

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

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

sRH: standard radikális hysterectomia

ASLPE: elülső supralevator kismedencei exenteráció

TSLPE: teljes supralevator kismedencei exenteráció

PAO LAD: paraaortikus lymphadenectomia

LEP: lateralisán kiterjesztett parametrectomia

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

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

8. Irodalomjegyzék

1. **Aletti** GD, Santillan A, Eisenhauer EL. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1): 99-106.
2. **Benedetti-Panici** P, Maneschi F, D'Andrea G et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000; 88(10): 2267-74.
3. **Berek** JS, Hacker NF (eds). *Gynecologic oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2010, 396-440.
4. **Burghardt** E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992; 70(3): 648-55.
5. **Burghardt** E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1988 Dec;2(4):879-88.
6. **Burghardt** E, Winter R, Tamussino K, Pickel H, Lahousen M, Haas J, Girardi F, Ebner F, Hackl A, Pfister H. Diagnosis and surgical treatment of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1994 Dec;17(3):181-231.
7. **Carter** J, Raviv L, Sonoda Y, Chi DS, Abu-Rustum NR. Recovery issues of fertility-preserving surgery in patients with early-stage cervical cancer and a model for survivorship: the physician checklist. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jan;21(1):106-16.
8. **Chiva** LM, Lapuente F, González-Cortijo L, González-Martín A, Rojo A, García JF, Carballo N. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: state of the art and new achievements. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S60-6.
9. **Cibula** D, Sláma J, Svárovský J, Fischerova D, Freitag P, Zikán M, Pinkavová I, Pavlista D, Dundr P, Hill M. Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009
10. **Dargent** D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1877-82.
11. **Davis** MA, Adams S, Eun D, Lee D, Randall TC. Robotic-assisted laparoscopic exenteration in recurrent cervical cancer Robotics improved the surgical experience for 2 women with recurrent cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):663.e1.
12. **DiSaia** PJ, Creasman WT (eds). *Clinical gynecologic oncology*. Mosby, 2007, 147-183.
13. **Dornhöfer** N, Höckel M. New developments in the surgical therapy of cervical carcinoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Sep;1138:233-52.

- 14. Eiriksson L, Covens A.** Conservative surgery for early stage cervical cancer: who should we offer it to? *Gynecol Oncol.* 2010 Nov;119(2):173-4.
- 15. Fujii S.** Original film of the Okabayashi's radical hysterectomy by Okabayashi himself in 1932, and two films of the precise anatomy necessary for nervesparing Okabayashi's radical hysterectomy clarified by Shingo Fujii. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(2): 383-5.
- 16. Gien LT, Covens A.** Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):350-7. Epub 2010 Feb 16.
- 17. Girardi F, Pickel H, Winter R.** Pelvic and parametrial lymph nodes in the quality control of the surgical treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50(3): 330-3.
- 18. Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group.** Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v37-40.
- 19. Hanna L, Crosby T, Macbeth F (eds).** Practical clinical oncology. Cambridge University Press, 2008, 267-277.
- 20. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE.** Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol* 2000; 18(11): 2327-40.
- 21. Höckel M, Horn LC, Fritsch H.** Association between the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis and local tumour spread in stage IB-IIIB cervical carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2005; 6(10): 751-6.
- 22. Hoffman MS.** Extent of radical hysterectomy: evolving emphasis. *Gynecol Oncol.* 2004 Jul;94(1):1-9.
- 23. Höckel M, Dornhöfer N.** Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):837-47.
- 24. Höckel M, Horn LC, Hentschel B.** Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(6): 791-803.
- 25. Höckel M.** Laterally extended endopelvic resection: surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):306-12.
- 26. Höckel M.** Principles and practice of surgical treatment for cervical cancer: it's time for a change. *Womens Health (Lond Engl).* 2009 Sep;5(5):459-62.
- 27. Höckel M, Kahn T, Einkenkel J, Manthey N, Braumann UD, Hildebrandt G, Leo C, Hentschel B, Vaupel P, Horn LC.** Local spread of cervical cancer revisited: a clinical and pathological pattern analysis. *Gynecol Oncol.* 2010 Jun;117(3):401-8.

- 28.Kásler** M (szerk). A komplex onkodiagnosztika és terápia irányelvei. Semmelweis Kiadó, 2008, 407-421.
- 29.Khuri** SF. The NSQIP: a new frontier in surgery. *Surgery* 2005; 138(5): 837-43.
- 30.Kjorstad** KE, Kolbenstvedt A, Strickert T. The value of complete lymphadenectomy in radical treatment of cancer of the cervix, Stage IB. *Cancer* 1984; 54(10): 2215-9.
- 31.Kjorstad** KE. The rationale of pelvic lymphadenectomy in patients with stage Ib cancer of the cervix: a diagnostic or therapeutic procedure? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2(4): 905-11.
- 32.Levine** DA, De Los Santos J, Fleming G, Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds). Principles and practice of gynecologic oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2010, 159-190.
- 33.Lichtenegger** W, Anderhuber F, Ralph G. Operative anatomy and technique of radical parametrial resection in the surgical treatment of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2(4): 841-56.
- 34.Maas** CP, Trimpos JB, Deruiter MC. Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(3): 271-9.
- 35.Mainz** J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care* 2003; 15(6): 523-30.
- 36.Mant** J. Process versus outcome indicators in the assessment of quality of health care. *Int J Qual Health Care* 2001; 13(6): 475-80.
- 37.Meigs** JV, Parsons L, Nathanson IT. Retroperitoneal lymph node dissection in cancer of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 57(6): 1087-1097.
- 38.Meigs** JV. Radical hysterectomy with bilateral dissection of the pelvic lymph nodes for cancer of the cervix (the Wertheim, Reis, Clark, Wertheim-Meigs operation). *Surg Clin North Am* 1956: 1083-1116.
- 39.Monaghan** JM, Ireland D, Mor-Yosef S. Role of centralization of surgery in Stage IB carcinoma of the cervix: a review of 498 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37(2): 206-9.
- 40.Morris** M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1137-43.
- 41.Mota** F, Vergote I, Trimpos JB. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(5): 1136-8. Nov;19(8):1407-11.
- 42.Németh** M, Langmár Z. A radikális méheltávolítás minőségbiztosításának kérdései. *Nőgyógy Onkol* 2011; (in press)

- 43.Okabayashi** H. Radical hysterectomy for cancer of the cervix uteri. Modification of the Takayama operation. Surg Gynecol Obstet 1921; 33: 335-41.
- 44.Orr** JW Jr, Orr PJ, Bolen DD, Holimon JL. Radical hysterectomy: does the type of incision matter? Am J Obstet Gynecol 1995; 173(2): 399-405.
- 45.Pálfalvi** L, Ungár L, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Announcement of healthy baby boy born following abdominal radical trachelectomy. Int J Gynecol Cancer. 2003 Mar-Apr;13(2):250.
- 46.Pálfalvi** L, Ungar L. Laterally extended parametrectomy (LEP), the technique for radical pelvic side wall dissection: feasibility, technique and results. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(6): 914-7.
- 47.** Pálfalvi L, Bősze P, Ungár L. Vascular injuries in the surgical management of gynaecological malignancies. Eur J Surg Oncol. 1993 Dec;19(6):601-3.
- 48.Pecorelli** S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):107-8.
- 49.Pieterse** QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. Eur J Surg Oncol 2007; 33(2): 216-21.
- 50.Piver** MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974; 44(2): 265-72.
- 51.Podratz** KC. Quality improvement in gynecologic surgery: the new frontier. Am J Obstet Gynecol 2006; 195(4): 891-5.
- 52.Querleu** D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008; 9(3): 297-303.
- 53.Rob** L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. Lancet Oncol. 2011 Feb;12(2):192-200. Epub 2010 Jul 8.
- 54.Sakuragi** N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. Int J Clin Oncol 2007; 12(3): 165-75.
- 55.Sieunarine** K, Moxey P, Boyle DC, Ungar L, Lindsay I, Del Priore G, Smith JR. Selective vessel ligation in the pelvis: an invaluable tool in certain surgical procedures. Int J Gynecol Cancer. 2005 Sep-Oct;15(5):967-73.
- 56.Smith** JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, McCall JM, Lindsay I, Bridges JE. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Oct;104(10):1196-200.
- 57.Trimbos** JB, Hellebrekers BW, Kenter GG et al. The long learning curve of gynaecological cancer surgery: an argument for centralisation. BJOG 2000; 107(1): 19-23.
- 58.Ungár** L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklós P, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-

preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG*. 2005 Mar;112(3):366-9.

59.Ungár L, Pálfalvi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2 Suppl):S9-12. Epub 2008 Sep 5.

60.Ungár L, Pálfalvi L. Pelvic exenteration without external urinary or fecal diversion in gynecological cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16(1):364-8.

61.Ungár L, Pálfalvi L. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer: the laterally extended parametrectomy (LEP) procedure. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Sep-Oct;13(5):647-51.

62.Ungár L, Smith JR, Pálfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 2):811-4.

63.Usmani N, Foroudi F, Du J et al. An evidence-based estimate of the appropriate rate of utilization of radiotherapy for cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 812-27.

64.Verleye L, Vergote I, Reed N, Ottevanger PB: Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol* 2009; 20: 1631-8.

65.Wan XP, Yan Q, Xi XW, Cai B. Abdominal radical trachelectomy: two new surgical techniques for the conservation of uterine arteries. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jul-Aug;16(4):1698-704.

66.Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am J Obstet Dis Women Child*. 1912;66:169.232.

67.Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, Rader JS, Mutch DG. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1281-6.

68.Yabuki Y, Asamoto A, Hoshihara T. A new proposal for radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1996; 62(3): 370-378.

69.Yabuki Y, Asamoto A, Hoshihara T. Dissection of the cardinal ligament in radical hysterectomy for cervical cancer with emphasis on the lateral ligament. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 7-14.

70.Zullo MA, Mancini N, Angioli R. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(3): 287-93.

9.Saját közlemények

Angol nyelvű közlemények

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.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.

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

Könyvfejezetek

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

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

10. Műéti ábrák