

**A CYTOSTATICUS GYÓGYSZEREKKEL KEZELHETŐ NŐGYÓGYÁSZATI
ROSSZINDULATÚ DAGANATOK HAZAI ELŐFORDULÁSA ÉS EZEN
KÓRFOLYAMATOK FELISMERÉSÉBEN, KEZELÉSÉBEN KLINIKÁNKON
ELÉRT EREDMÉNYEK**

Dr. Szánthó András

Budapest, 2002.

**Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Programvezető: Dr. Papp Zoltán
egyetemi tanár**

TARTALOMJEGYZÉK

	oldalszám
Rövidítések	
1. Bevezetés, célkitűzések	5
1.1. Bevezetés	5
1.2. Célkitűzések	16
2. Beteganyag és módszer	18
2.1. Hazai epidemiológiai adatok	18
2.2. Klinikai beteganyag	23
2.2.1. Petefészekrákban szenvedő betegek	23
2.2.2. Méhsarcomában szenvedő betegek	25
2.2.3. Méhnyakrákban szenvedő betegek	26
2.3. Diagnosztikai módszerek	27
2.3.1. Tumormarker vizsgálatok	27
2.3.2. Ultrahangvizsgálatok	28
2.4. Kezelési módszerek és adagolás	29
2.4.1. Módszerek	29
2.4.2. Alkalmazott kezelési protokollok	31
2.4.2.1. Petefészekrák kezelésében alkalmazott protokollok	31
2.4.2.2. Méhsarcoma esetén alkalmazott CYVADYC protokoll	33
2.4.2.3. Recidiváló méhnyakrák esetén alkalmazott MIC protokoll	34
2.5. A cytostaticus kezelés eredményességének vizsgálata	34
2.5.1. A remissio mértéke	34
2.5.1.1. Komplet remissio	35
2.5.1.2. Partialis remissio	35
2.5.1.3. Változatlan, vagy stabilizált állapot	35
2.5.1.4. Progrediáló folyamat	35
2.5.2. A remissio időtartama	35
2.6. Mellékhatások értékelése	35
3. Eredmények	37
3.1. Hazai epidemiológiai adatok	37
3.2. Az ultrahangvizsgálatok eredményei	46
3.3. Petefészekrákos betegek cytostaticus kezelésének eredményei	49
3.4. Méhsarcoma cytostaticus kezelésének eredményei	61

3.5. A recidiváló méhnyakrák cytostaticus kezelésének eredményei	65
4. Megbeszélés	68
4.1. Hazai epidemiológiai adatok	68
4.2. Az ultrahangvizsgálatok szerepe	71
4.3. A petefészekrák kezelésének megbeszélése	75
4.4. A méhsarcoma kezelésének megbeszélése	87
4.5. A méhnyakrák kezelésének megbeszélése	90
5. Következtetések	94
6. Köszönetnyilvánítás	98
7. Irodalomjegyzék	100
8. Saját közlemények jegyzéke	116
8. 1. A szerző onkológiai tárgyú publikációinak jegyzéke	116
8. 2. Egyéb közlemények	119
8. 3. Idézhető abstractok	120

Rövidítések

ADR	-	Adriamycin
CAP	-	Cyclophosphamid-Adriamycin-Cisplatin
Cbpl	-	Carboplatin
CDDP	-	Cisplatin
CP	-	Cyclophosphamid-Cisplatin kombináció
CR	-	Teljes remissio (Complete response)
CT	-	Számítógépes rétegfelvételi vizsgálat (Computer-tomographia)
DFS	-	Betegségmentes túlélés (Disease Free Survival)
EORTC	-	Európai Rákkutató és Rákkezelési Szövetség (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)
ESS	-	Endometrialis stromasarcoma
FIGO	-	Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique)
GOG	-	Nőgyógyászati Onkológiai Munkacsoport (Gynecologic Oncology Group)
Grade	-	Súlyossági fokozat
LMS	-	Leiomyosarcoma
MMS	-	Kevert mesodermalis sarcoma
MRI	-	Magmágneses rezonancián alapuló képalkotó vizsgálat
OS	-	Teljes túlélés (Overall Survival)
PET	-	Positron emissziós rétegfelvételi vizsgálat
PD	-	Progrediáló folyamat (Progressive Disease)
PI	-	Pulsatilitási index
PR	-	Részleges remissio (Partial response)
RI	-	Resistentia index
RR	-	Remissió Ráta (CR+PR)
SD	-	Változatlan állapot (Stabilised Disease)
TP	-	Taxan-Platin kombináció
TTP	-	A daganat kiújulásáig eltelt idő (Time to Progression)

1. Bevezetés, célkitűzések

1.1. Bevezetés

A rosszindulatú daganatos betegségek gyógyításában még az utóbbi évek eredményei sem hozták meg a régóta várt átütő sikert. Egyes területeken ugyan évről-évre, ha kis százalékban is, növekszik a gyógyult esetek száma, de még így is mintegy huszonötezen halnak meg évente hazánkban e súlyos betegségek következtében. (37). Magyarország nagyon kedvezőtlen helyzetben van a rosszindulatú daganatok halálozást illetően. A pontos jelentést küldő 50 nemzet között a női daganatos halálozásban az első helyen áll, míg a férfiaknál a daganatos halálozás a harmadik helyet foglalja el. Az évi közel 15000 fős női daganatos halálozásban a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok is szerepet játszanak. A mortalitási listát a női genitális tumorok között a petefészekrákos betegek halálozása vezeti, a 2000-es adatok szerint a hetedik helyen áll az akkori 652 halálesettel (37) (1. táblázat).

Női daganatos halálozás Magyarországon

1. táblázat

Év	1980	1990	2000
Összesen	12.578	13.577	14.693
Genitalis tumorok			
Petefészekrák	683	652	652
Méhnyakrák	669	602	481
Méhtestrák	414	387	496

A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok között az elmúlt évtizedekben előfordulását tekintve a harmadik leggyakoribb volt a petefészekrák, mára lassan megközelíti a méhnyakrákban, illetve a méhtestrákban szenvedők számát (XVIII), mortalitásban évek óta hazánkban is az első helyen áll. A kezelési eredmények adatait áttekintve, a hasonló gazdasági helyzetben levő európai országokhoz képest is csak szerény eredményeket tudhatunk magunkénak. Az eredmények javítása a nőgyógyászati daganatok terén a hazai nőgyógyász és onkológus társadalom egyik időszerű feladata.

A rosszindulatú daganatos betegségek gyógyíthatósága döntően attól függ, hogy egyfelől a diagnosis, illetve felismerés a lehető legkorábbi stádiumban történik-e, másrészről a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek közül a lehető leghatékonyabb kerül-e alkalmazásra. A nőgyógyászati daganatok korai felismerésében az elmúlt 40 év legnagyobb eredménye a méhnyakrák citológiai és colposcopicus vizsgálatának széleskörű elterjedése volt. Hazánkban is elindult a nőgyógyászati rákszűrő program (33), ennek eredményeit csak országos felmérésen alapuló, pontos adatokkal lehetséges igazolni.

A méhtestrák esetében lényegesen nehezebb a feladat, a betegség felismerése gyakran már csak a folyamat okozta vérzészavar kapcsán történik. További feladat a terápiás terv meghatározása előtt a pontos stádiummeghatározás, ugyanis ez dönti el a tennivalókat. Vizsgáltuk, hogy transvaginalis ultrahangvizsgálat képes-e a folyamat kiterjedésének, az izomfal infiltrációjának, esetlegesen méhnyakra terjedésének fokát meghatározni és így lehetőséget kínálni a leghatékonyabb onkológiai kezelés megválasztására (XXXVI). Méhsarcoma esetében is vizsgáltuk a színkódolt Doppler ultrahangvizsgálat szerepét a korai diagnosztikában, amelynek segítségével a méh jóindulatú daganataitól jól elkülöníthetők (XLI). A petefészekrák szűrése nem megoldott a fejlett országokban sem, a színkódolt ultrahangvizsgálat és a tumor markerek alkalmazása együttesen azonban meggyorsíthatja a gyanús esetekben a diagnosis felállítását és így a megfelelő terápiás beavatkozás lehetőségét (147).

A nőgyógyászati daganatok kezelésében hagyományosan a legnagyobb szerepe a sebészeti eljárásoknak van. A múlt század elején számoltak be a rádium alkalmazásáról a daganatos betegségekben, ezt követően a sugárkezelés is egyre nagyobb szerepet kapott, mivel a nőgyógyászati daganatok többsége jól reagált a kezelésre, amely kevesebb szövődémmel is járt (96). A század második felére azonban a jó műtét előtti előkészítés, a felszereltség, a jó varróanyagok, a vérpótlás lehetősége, az antibiotikum kezelés, a műtét idejének veszély nélküli meghosszabbíthatósága és a jobb postoperatív gondozás együttesen a primer műtéti megoldást támogatták. A túlélési eredmények mindezek ellenére nem javultak jelentősen.

Az 50-es években jelent meg a daganatgyógyítás új tudományága: a daganatok gyógyszeres kezelésével foglalkozó kemoterápia. Cytostaticumoknak azokat a vegyületeket nevezzük, amelyek a sejtoszlást gátolják. Régen bebizonyosodott, hogy

univerzális daganatellenes szer nincs. Ezek a készítmények minden sejtre – daganatsejtre és ép sejtre – egyaránt hatnak. A hatás a daganatsejtben terápiás effektusként, ép szervek sejtjeiben mellékhatásként nyilvánul meg.

A második világháborút követő években fedezték fel a mustárnitrogént, mint az első cytostaticumot, melyet betegágnál alkalmaztak. Az azóta eltelt idő alatt hatalmas fejlődésnek indult a kemoterápia. A daganat kemoterápia első, úgynevezett palliatív szakaszában főleg a malignus vérképzőszervi megbetegedések kezelésében lehetett eredményeket elérni. Ezt követte a 60-as évek elejétől a kuratív periódus, mikor kevésbé toxicus cytostaticumok előállítását tűzték ki célul. Ekkor született meg az I-II-III fázisú gyógyszervizsgálati rendszer a daganatok kemoterápiájában is. Gyógyszervizsgáló központok alakultak, amelyek protokollokat foglaltak jegyzőkönyvbe. Napjainkban az úgynevezett molekuláris biológiai szakaszban, mely a 90-es évek elején vette kezdetét, új hatásmechanizmusok kutatása került előtérbe. Az utóbbi időben a toxicus hatások lehetőség szerinti maximális kiküszöbölése, a betegek életminőségének lehető legnagyobb mértékben való javítása vált fontossá. Kezdetben csak az úgynevezett cytostaticus kemoterápia tartozott ide, napjainkban már a hormonterápia, az immunterápia, a mellékhatások kivédését segítő és a fájdalomcsillapítást is magában foglaló supportív kezelés is része a gyógyításnak (XXXI).

A nőgyógyászati daganatok kezelésében is mind nagyobb szerepet kapnak a cytostaticus hatású készítmények a műtéti és/vagy sugaras beavatkozások kiegészítéseként, vagy bizonyos esetekben önállóan, szükség szerint a kiújulások kezelésében. A különböző daganatfélések esetében nem azonos súllyal szerepelnek. Míg a petefészekrák operatív kezelését meglehetősen jó eredménnyel egészíti ki a gyógyszeres kezelés, s a kiújulások egyetlen terápiás lehetősége, addig a méh daganatainak kezelésében csak bizonyos esetekben, főleg kiújulás esetén alkalmazható.

A következőkben röviden tekintsük át a különböző nőgyógyászati daganatok kemoterápiás kezelésének főbb állomásait, változását, fejlődését. A petefészekrák kemoterápiájában mintegy 30-35 éves múltra tekinthetünk vissza, és 4, egymástól többé-kevésbé jól elhatárolható korszakot különböztethetünk meg:

1. monokemoterápia,
2. polikemoterápia cisplatin alkalmazása nélkül,
3. cisplatin alapú kombinált kezelések bevezetése,

4. új vegyületek klinikai kipróbálása és alkalmazása.

A monokemoterapiát alkilező vegyületekkel (thiotepa, clorambucil, melphalan, cyclophosphamid) a 60-as évek végéig alkalmazták. A később felfedezett kemoterápiás szereket, főleg a hexametilmelamint eredményesen használták petefészekrákos betegek első vonalbeli kezelésére. A monoterápiában már hasznosnak és alkalmasnak bizonyult különböző hatásmechanizmusú szereket a 70-es évek kezdetétől egyre inkább egymással kombinálva adagolták abban a reményben, hogy tumorgátló hatásukban synergisták, és hogy toxicus mellékhatásaik az egyes gyógyszerek alacsonyabb egyedi dózisa miatt mérséklődnek (I).

A kombinált terápia előnyeit Young és munkatársai igazolták (186). Az 1960-as évektől kezdve jelentek meg az antracyclinek az ovariumcarcinomás betegek kemoterápiás kezelésében. Az első generációban a daunorubicint és a doxorubicint (Adriamycin) alkalmazták, amelyeket *Streptomyces* törzsek termelnek. Napjainkban még mindig a doxorubicin a leggyakrabban alkalmazott analóg, amelynek újabb 4-epi-izomérje az epirubicin (4-epi-doxorubicin) és az aclarubicin 1984-től terjedt el. 1987-től további analógok, mint a pirarubicin, majd 1990-től az idarubicin is alkalmazásba került. Az antracyclinek gátolják a mitochondriumokban zajló oxidatív foszforilációt, így csökkentik a sejt ATP szintjét, amely a DNS-polimeráz, az RNS-polimeráz és a repair enzimek funkciójának csökkenéséhez vezet. A szervezetben az antracyclinek metabolizmusa főképp a májban bonyolódik le és az epébe választódnak ki. Ez az oka annak, hogy nagyon gyorsan a májfunkció zavarához és serum bilirubinszint emelkedéshez vezethetnek. Emberben az epirubicin glucuronsavhoz konjugálódik, így ez jelentősen csökkenti a szer toxicitását, főleg a cardiotoxicitást. Az egymagában alkalmazott antracyclinek klinikai reagálási rátája 20-44 % volt (88).

A petefészekrákos betegek cytostaticus kezelésében döntő lépést jelentett, mikor Wiltsaw és Kroner a cisplatin hatékonyságát bizonyította (184). A gyógyeredmények jelentős javulása következett be, akár önmagában, akár más vegyületekkel való kombinációban használták a cisplatin. Ehrlich és munkatársai javasolták először a cyclophosphamid-adriamycin-cisplatin (CAP) kezelést, mely a 70-es évek végétől a leggyakrabban alkalmazott protokoll volt a petefészekrákos betegek kezelésében (48).

Újabb lépést jelentett az ovariumcarcinomák kemoterápiájában az antracyclinek kombinálása platina alapú szerekkel. Ezen belül a CP (cisplatin-cyclophosphamid), az AP

(doxorubicin/cisplatin), az EP (epirubicin/cisplatin), CAP (cyclophosphamid és AP), a CEP (cyclophosphamide és EP) és a CHAP (CAP és a hexamethylmelanine) kombináció tűnt ígéretesnek. Ezen protokollok alkalmazásával a klinikai reagálási ráta 59-88 %-ra nőtt. Ennek megfelelően több mint egy évtizeden át az ovariumcarcinomás betegek első vonalú standard kemoterápiás kezelését egy platina alapú szer és egy alkiláló ágens kombinációja jelentette (186). A legtöbb intézet ennek megfelelően a cisplatin-cyclophosphamide (CP) kombinációval kezdte a kezelést.

Az elmúlt 25 év alatt a kombinált „hatásossági arány” a 70-es évek monoterápiában elérhető 20 %-áról a cisplatin és taxol adásával végzett újabb vizsgálatokban 73 %-ra nőtt (156). Ennél is fontosabb az a tény, hogy az átlagos túlélési arány az utóbbi 20 évben jelentősen javult. Kétségtelen, hogy előnyt jelentett az adjuváns terápia és a sebészeti stádiummeghatározás tökéletesedése is, a jelenség hátterében mégis elsősorban az erősebb tumoricid és ugyanakkor enyhébb toxicus hatással járó modern kemoterápia áll. A platinatartalmú kezelési sémák az előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegek esetében 60 %-os hatásossági arányt mutattak (125), az eredmények akkor sem szerényebbek ha a cisplatint carboplatinnal helyettesítik, és így kevésbé toxicus kezelési forma áll rendelkezésre (7).

A petefészekrák gyógyszeres kezelésében egyre nagyobb szerep jut a taxanoknak. Közülük a kaliforniai tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből előállított taxol (paclitaxel) és az európai tiszafa (*Taxus baccata*) tűleveleiből nyert taxotere (docetaxel) jutott klinikai szerephez (46, 47, 148). Előállításuk még félszintetikus módon is nagy költségeket emészt fel. A paclitaxel szerkezeti képletét 1971-ben, a hatásmechanizmust 1979-ben közölték (102). A cytostaticumokon belül a taxanok új csoportot képeznek, és a mitosist gátló anyagok közé tartoznak. A taxol G2M fázisban állítja le a sejtciklust, tehát fázis-specifikus cytostaticum. Elsősorban a tubulin anyagcserére hat, a microtubulint stabilizálja. A tubulin depolimerizációját gátolva, az oszlási orsó szabályos kialakulását akadályozza, és így a sejtoszlás nem valósul meg (118). Egyes vizsgálatok arra is utalnak, hogy a taxol létrehozhat közvetlenül programozott sejthalált (apoptosist) (102). A paclitaxel kiválasztódása főként a májban történik, elsősorban a citokróm P450 enzimek segítségével. A vesén át történő kiválasztás nem jelentős, mintegy 4,8 % (46).

A kezdeti adagolások alkalmával kitűnt, hogy a szer alkalmazásakor esetenként igen súlyos allergiás reakciókra (kezelést igénylő hypotoniára, légzési elégtelenségre, nagyfokú bőrkiütésre) is számítani kell. A megfigyelések során kiderült, hogy ezeknek a reakcióknak az okozója a gyógyszer vivőanyaga által keltett hisztaminfelszabadulás (46). A kezelés előtt alkalmazott antihisztamin, szteroid és szerotonin antagonisták adásával a reakciók kivédhetők. A petefészekrákos betegek esetén a taxan tartalmú kezelést kezdetben másodvonalbeli monokemoterápiában alkalmazták. Ennek kapcsán 31 %-os komplett válaszadást, 11 hónapos tünetmentes és 23 hónapos teljes túlélést értek el (102). A monoterápiás kezelések értékelése után a taxol tartalmú kombinációk meghatározása volt a cél. Kezdetben cisplatinnal kombinálták a taxanokat, később carboplatin tartalmú kombinációk terjedtek el. Ozols és munkatársai megállapították, hogy a kétféle platina analógot tartalmazó kombinációk eredményessége azonos (130). Figyelembe véve a carboplatin enyhébb mellékhatásait, a carboplatin-taxol kombináció terjedt el jobban (116).

Az amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Munkacsoport (Gynecologic Oncology Group, GOG) vizsgálata, mely taxol és cisplatin kombinációt alkalmazott, jelentős áttörést hozott a petefészekrákos betegek kezelésében (103). A GOG 111 randomizált vizsgálatban hasonlította össze a hagyományos cyclophosphamid-cisplatin (CP) kombinációt a taxol-cisplatin kombináció hatékonyságával. Az e séma által kiváltott kombinált klinikai hatásossági arány 73 % volt, szemben a cyclophosphamid és cisplatin adásával elérhető 60 %-kal. A javulást klinikai előnyök formájában kifejezve: az átlagos túlélési idő taxol és cisplatin kezelésben részesülő nőbetegekben 38 hónap, cyclophosphamidot tartalmazó sémák esetében 24 hónap volt, ami statisztikailag szignifikáns különbség (103). A taxol-cisplatin kezeléseknél jelentős mértékű granulocytopenia jelentkezett a kezelt betegek 90 %-ában, és gyakran lázas állapotot is találtak. A második vonalbeli kezeléseknél eredményessége alapján ugyanezen kombináció első vonalbeli alkalmazását is vizsgálták. Az első vonalban alkalmazott kombinációkkal 73 %-os válaszadást értek el, a második vonalbeli 55 %-kal szemben, ugyanígy a tünetmentes időszak és a teljes túlélés is lényegesen jobb eredményt mutatott (162).

A docetaxel (Taxotere) az antimetabolitok osztályába sorolható olyan daganatgátló vegyület, amely a taxanok kémiai alcsoportjában foglal helyet (47, 95). Míg elődjét, a taxolt, azt is csak kis mennyiségben a californiai tiszafa (*Taxus*

brevifolia) kérgéből állították elő, és cytostaticus hatása már 1971 óta ismeretes, addig a docetaxel a jóval gyakoribb előfordulású európai tiszafa (*Taxus baccata*) levéltűjének terméke, és mindössze 1989 óta ismert daganatellenes hatása (118). A taxanok hatásmechanizmusa, és így a docetaxelé is, a microtubulusok dimer alegységéhez kötődik. A Taxollal összehasonlítva a Taxotere-nek számos farmakológiai előnye van: a tubulinhoz nagyobb affinitású a kötődése, hosszabb az intracellularis retentio ideje, és a plazma felezési ideje, és a microtubulusokat alacsonyabb koncentrációban stabilizálja (118). Ellentétben a microtubulus polimerizációját gátló vinca származékokkal, a Taxotere stabilizálja a microtubulust, vagyis megakadályozza annak depolimerizációját. Ezáltal zavart szenved a mitosisban oly fontos oszlási orsó működése, a sejtszaporodás megáll, és apoptózis következik be. A docetaxel depolimerizációt gátló hatása a paclitaxelhez képest körülbelül kétszeres (95). Ugyanakkor a hatására nem változik a microtubulusokban található protofilamentumok száma. A kísérletek során a taxanok számos állati és emberi daganatos sejtvonal gátlóinak bizonyultak, különböző vizsgálati modellekben a platina származékokkal szemben nem alakult ki resistencia, a docetaxel e tekintetben különösen kitűnt. A preklinikai vizsgálatok szerint a petefészekrák sejteit károsító hatása lényegesen erősebb több más cytostaticus szernél, beleértve a cisplatin, cyclophosphamidot, doxorubicint és etoposidot. Nagyon fontos, hogy a platinára refrakter ovarium tumorok esetében is hatásosan alkalmazható a Taxotere (XLIV, 86).

Az előbbieken leírtak figyelembe vételével napjainkban a petefészekrákos betegek számára az elsőként választandó kezelés taxol és carboplatin kombinációt jelent. Magyarországon a 90-es évek közepe óta van lehetőség petefészekrákos betegek taxan kezelésére, kezdetben csak másodvonalbeli, jelenleg első vonalbeli kezelésként is. Klinikánk onkológiai munkacsoportja hazánkban elsők között kapcsolódott be a taxanok nőgyógyászati alkalmazásába, mind másodvonalban, mind első vonalbeli kezelésekként is. Az elért első eredmények a nemzetközi irodalommal megegyező tapasztalatokat hoztak (XLVII).

Új utat hozott a recidiváló ovarium tumorok kezelésében a korábban már jól bevált anthracyclinek közül a polyaethylen-glycol bevonatú liposomal is doxorubicin, a Doxyl (Caelyx®). Megfelelő hatást 20%-ban sikerült elérni enyhe mellékhatások mellett, ugyanakkor cardialis toxicitást egyáltalán nem okozott (61).

Altretaminnal végzett másodikonbeli kezelések esetén is jelentős eredményekről számoltak be: 46%-ban csökkent a serum CA 125 szint a normális szintre peroralis alkalmazás esetén (149).

A második vonalbeli kezelések közül jó eredményeket sikerült elérni egy új topoisomerase-I bénító a Topotecan (Hycamtin®) alkalmazásával (73). A topotecan a camptothecin alkaloidea félszintetikus analógja, amely a DNS topoisomerase-I enzim specifikus és reversibilis inhibitora. Gátolja a DNS replikációt, mivel stabilizálja a topoisomerase-I enzim és az elvágott egyszálú DNS közötti kapcsolatot, illetve megakadályozza az elvágott, egyszálú DNS ligációját (45).

Jelentős különbség mutatkozik a korábban kezelésen átesett recidiváló petefészek tumoros betegek topotecan kezelése esetén is aszerint, hogy platina érzékeny vagy resistens csoportba tartoztak. Míg az érzékeny csoportnál 20,5%-os a kezelési eredmény (response rate), addig ugyanez a resistens csoportban 10% alatti. Az újabb progressio megjelenéséig eltelt idő átlagosan 23,1 hétnek bizonyult, amely a korábban alkalmazott bármely kezelési sémánál szignifikánsan jobb eredményt jelent (45). A mellékhatások közül a neutropenia és a thrombocytopenia okozza a legtöbb gondot, bár a csökkenés átmeneti és rövid ideig tart (77). Ez a mellékhatásinkább az első kezelési ciklusok alatt jelentkezik, a későbbiek során előfordulása ritkább. Megfelelő dózisredukcióval, szükség esetén G-CSF adásával kézben tartható (75). Alopecia, hányinger, hányás, hasmenés és obstipatio gyakori velejárója a kezelésnek (9).

A méhsarcomák cytostaticus kemoterápiás kezelésében eleinte az egyéb lágyrész sarcomák gyógyításában már eredményesen alkalmazott protokollokkal próbálkoztak. Ezen kezelések nem hoztak megfelelő sikereket, megerősítve azt a tényt, hogy a méh sarcomáinak biológiai viselkedése eltér az egyéb lágyrész sarcomákétól (1). A doxorubicint alkalmazták kezdetben, azonban az eredmények igen szegényesek voltak (55). Az amerikai Nőgyógyász Onkológus Munkacsoport (GOG) összehasonlította a doxorubicin monoterápiát a doxorubicin-cyclophosphamid kombinációval, a hatékonyság 19 %-nak bizonyult (125). A következő alkalmazott gyógyszer a Dacarbasin (DTIC) volt, amelyet doxorubicinnel kombinálva 24 %-os remissziós rátát sikerült elérni (142). A sebészi kezelés 36 %-os túlélésével szemben adriamycint

alkalmazva monoterápiaként 63 %-os eredményt, majd kombinált kezeléssel (CYVADIC-protokoll) 85 %-os túlélést értek el (140). Különbséget találtak a szövettani szerkezet alapján hatékonyságban a leiomyosarcoma és a kevert mesenchymalis sarcoma között ciszplatin alkalmazása során. Thigpen és munkatársai (173), majd Gershenson (56) alkalmazott magasabb dózisban ciszplatint (75-100 mg/m²), mellyel 42 %-os válaszadást ért el. A mesenchymalis tumorok kezelésében Sutton ifosfamide adagolásával 17,2 %-os remissiót ért el (163). Az endometrialis stroma sarcomákban alkalmazott ciszplatin és doxorubicin kombinációban Peters 73 %-os remissiót írt le (135). Napjainkban a paclitaxel hatékonyságát vizsgálják nőgyógyászati sarcomák kezelésében (165).

Cytostaticus kezelési eredmények méhsarcomák esetén

2. táblázat

szerző	sarcoma típusa	kemoterápia	remissió rása
• Piver 1982	MMS	CYVADIC	23.0 %
• Hannigan 1983	MMS	VAC	28.9 %
• Thigpen 1986	MMS	CDDP 50mg	19.0 %
• Sutton 1989	MMS	Ifosfamid	32.2 %
• Gershenson 1987	MMS	CDDP 75-100	42.0 %
• Omura 1983	LMS	Doxorubicin	25.0 %
• Slayton 1987	LMS	VP-16	10.7 %
• Sutton 1992	LMS	Ifosfamid	17.2 %
• Peters 1989	ESS, MMS	CDDP-Doxor.	73.0 %
• Yamawaki 1997	ESS	Ifo-ADR-CDDP	33.0 %

A méhsarcomák adjuváns cytostaticus kezeléséről a vélemények nagyon megoszlanak. Vizsgálataim szerint, figyelembe véve a kezelések mellékhatásait, a progressiómentes időszak rövid tartamát és a szerény túlélési eredményeket, a cytostaticus kezelésnek elsősorban az áttétet adó, illetve kiújult méhsarcomák kezelésében lehet szerepe (XLVIII).

A radikális méheltávolítás bevezetése és széles körben történő alkalmazása óta (141, 182) a méhnyakrák kezelésében a döntő kérdés az volt, hogy a radikális sebészeti eljárás vagy a korszerű sugárterápia segítségével érhető-e el jobb eredmény. Landoni és mtsai (93) 343 beteg randomizált vizsgálata során hasonlították össze a radikális sebészeti eljárást (hysterectomy radicalis et lymphadenectomy regionalis) a primaer sugárterápia eredményeivel. Azon betegek, akiknél egy vagy több kedvezőtlen prognosztikai faktor szerepelt, kiegészítő sugárterápiában részesültek. Az eredményekben nem volt lényeges eltérés, az ötéves túlélés 83%-nak bizonyult, ezen betegek azonban korai I-IIA stádiumúak voltak. Artmann és mtsai azonban egyértelműen a műtéti megoldást javasolják ezen stádiumban (2). A hazai közlések is megerősítik a radikális műtét helyét a méhnyakrák eredményes kezelésében (15, 52, 132, V, VII, XI). A IIB-IVA stádiumú méhnyakrákos betegek standard kezelése a belső és külső sugárterápia alkalmazása (63). A nőgyógyászati gyakorlatban a Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség (FIGO) onkológiai bizottsága által kialakított stádiumbeosztást illetve annak mindenkor frissített változatát használjuk. A legújabb módosítások sem veszik figyelembe a nyirokcsomók állapotát (49). Ennek ellenére a nyirokcsomólánc felé való metastasisképzés szoros összefüggésben van a daganatos invasio mélységével, a parametriumok infiltráltságával, tehát a stádiumbeosztást egyébként meghatározó tényezőkkel (117). Az áttétképződés érintheti a kismedencei, a paraaorticus nyirokcsomókat, és előrehaladott esetekben a távoli nyirokcsomó régiókat is. Mindezen tényezők magyarázzák, hogy az eredmények javulásához a méhnyakrák kezelésében is új terápiás stratégiák kidolgozása szükséges, a korábbi elvek kiegészítéseként. Meg kell határozni azon magas kockázatú betegcsoportokat, akiknél a sebészi és sugaras kezeléseket, vagyis az elsődleges ellátást további kezelésekkal lehetséges kiegészíteni. A korszerű terápiában így szükség lehet a cytostaticus kemoterápiás kezelések meghonosítására kiegészítő kezelés formájában. Míg előrehaladott petefészekrákban a kemoterápia szerepe nem kétséges, addig méhnyakrák esetében a kemoterápiás érzékenység egyéb nőgyógyászati daganatfélésekhez képest rossz. Tény azonban, hogy léteznek mind mono-, mind polykemoterápiás sémák, melyek a betegek 20-40 %-ában objektív javulást képesek előidézni. Thigpen és munkatársai GOG tanulmányában (174) cisplatint alkalmazva 782 beteg közül 23 %-nál lehetett mérhető daganat megkisebbedést igazolni, míg dibromdulcitolt alkalmazva ez az arány 55 betegre

vonatkoztatva 29 % volt. A nem látványos, de nem teljesen eredménytelen próbálkozások elég meggyőzőek ahhoz, hogy azon esetekben, amikor a sebészi és sugaras eljárások kimerültek, cytostaticus gyógyszerek alkalmazását kipróbáljuk. A tudományos közleményekben leggyakrabban hivatkozott gyógyszerek: cisplatin, mitomycin C, ifosfamid, bleomycin, vincristin, dibromdulcitol és ezek kombinációi (58, 104, 110, 168). A biztató nemzetközi eredmények birtokában kezdtük meg Klinikánkon is a recidivák kezelésén kívül új indikációként méhnyakrák esetén az úgynevezett rossz prognózisú csoportban az adjuváns cytostaticus kezelést. A radikális műtét kapcsán talált nyirokcsomó áttétek esetén a sugárkezelés kiegészítéseként alkalmazott cytostaticus kezeléstől nemcsak a túlélés javulását várjuk, hanem a daganat kiújulása vagy az előrehaladott stádiumok esetén komoly problémát okozó erős fájdalmak, kompressziós tünetek, a bélpassage és a vizeletfolyás akadályoztatottságának javulását. Cytostaticus kezelések alkalmazása esetén ugyanis a kismértékű tumorregressio, túl azon, hogy várhatóan megoldhat átmenetileg ilyen problémákat, megakadályozhatja vagy legalábbis késleltetheti a fistulák kialakulását és így javíthatja az életminőséget.

1.2. Célkitűzések

Témaválasztásomat az indokolja, hogy a nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegségek pontos morbiditási, kezelési adatai a korábbiakban nem voltak hozzáférhetők hazánkban, aminek következtében egységes szemléletű, komplex onkológiai ellátás nem volt végezhető. A különböző nőgyógyászati daganatfélések előfordulásának pontos számát kívántam felméréssel megállapítani és megvizsgálni, hogy a hazánkban alkalmazott diagnosztikai módszerek mennyiben felelnek meg a nemzetközi kívánalmaknak. Célul tűztem ki, hogy a beérkezett adatlapok alapján a stádiumbeosztást az új FIGO elvek szerint meghatározzuk. Vizsgálni kívántam az ultrahangvizsgálatok szerepét a műtét előtti stádiummeghatározás elősegítésében, a terápiás beavatkozásokat a nemzetközileg alkalmazott eljárások tükrében. Az eredmények birtokában határoztam el új, korábban még nem alkalmazott cytostaticus kombinációk adását petefészekrákban, hazai nőgyógyászati onkológiai munkacsoport tagjaként elsővonalbeli és másodvonalbeli taxán tartalmú kezelés alkalmazásával. Kiújuló méhnyakrák esetén több országra kiterjedő munkacsoport tagjaként végeztem cytostaticus kezeléseket, műtéten átesett méhsarcomában szenvedő betegek esetében pedig az adjuváns kezelés hatékonyságát kívántam vizsgálni.

Értekezésemben a fentieknek megfelelően végeztem az adatok vizsgálatát, az alábbi célkitűzések alapján:

1. Meghatározni a Magyarországon leggyakrabban előforduló nőgyógyászati daganatos megbetegedések pontos számát, típusonkénti, stádiumok szerinti megoszlását, szövettani szerkezetüket és a betegek átlagéletkorát. Képet kapni a felismerés módjáról, az alkalmazott diagnosztikai eljárásokról és a kezelés formájáról. Ennek kapcsán megítélni a sebészeti és a cytostaticus kezelés alkalmazását hazánkban, összehasonlítani azt a nemzetközi eredményekkel, és így elősegíteni új, korszerű diagnosztikus és kezelési eljárások bevezetését.

2. Meghatározni a színkódolt ultrahangvizsgálat (Color Doppler) diagnosztikai értékét a méh rosszindulatú daganatos elváltozásainak (méhtrák, méhsarcoma) felismerésében, a műtét előtti stádiummeghatározásban, a kezelt betegek nyomonkövetésében és a recidívák korai felismerésében.
3. Klinikánk petefészekrákos betegeinél retrospektív vizsgálattal összehasonlítani a különböző cytostaticus kezelések (cisplatin/cyclophosphamid illetve carboplatin/taxol protokollok) hatásosságát első- és másodvonalbeli cytostaticus kezelések során, valamint megvizsgálni a műtét kapcsán visszamaradt residualis tumor nagyságának hatását a postoperative végzett cytostaticus kemoterápia eredményességére.
4. Retrospektív vizsgálattal megítélni a műtéten átesett méhsarcomás betegeinknél adjuváns, illetve kuratív célú cytostaticus kezelés (CYVADIC protokoll) eredményességét.
5. Felmérni a prae- és postoperatív sugárkezelésen továbbá radikális méh- és regionalis nyirokcsomó eltávolításon átesett, majd recidíváló méhnyakrákos betegeinknél a hazánkban korábban még nem alkalmazott curatív cytostaticus kezelés (MIC protokoll) hatásosságát retrospektív vizsgálat keretében.
6. Meghatározni a CA 125 tumormarker alkalmazhatóságát nagyszámú rosszindulatú petefészek daganatos beteg utánkövetésében.

2. Beteganyag és módszer

2.1. Hazai epidemiológiai adatok

A Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség (FIGO) 1988-ban új stádiummeghatározást tett közzé, mely hazánkban kevésbé volt elterjedt (28). A korszerű onkológiai ellátás alapelve a korrekt stádiummeghatározás és a hozzá illesztett terápia. Mindezek birtokában célunk volt megismételni a stádiumbeosztást az új meghatározás szerint, a beérkezett adatlapok alapján.

A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok pontos felmérése céljából levéllel fordultam a több mint száz hazai nőgyógyászati osztály vezetőjéhez, melyben az osztályukon egy-egy év alatt előforduló méhnyak-, méhtest- és petefészekrákos betegekről kértem adatokat a mellékelt adatlapon. A kérdések között a felismerés módja, a diagnosztikai eljárás és a kezelés formája szerepelt. Minden esetről a szövettani lelet másolatát is megkértük. A visszaérkező, 3474 betegre vonatkozó adatlapból 3327 volt értékelhető. A szövettani lelet valamint a rendelkezésre álló adatok alapján munkacsoportommal adatlaponként ellenőriztük a stádiumbeosztást, igazodva a legújabb nemzetközi beosztás kritériumaihoz. Vizsgáltuk, milyen egészségügyi intézményben történt a daganat felismerése, a felismerést illetve a diagnoszt milyen vizsgálatokra vagy beavatkozásokra alapozták. Összehasonlítottuk a hazai méhnyakrákos, méhtestrákos és petefészekrákos betegek életkor- és stádiummegoszlásának eredményeit. Vizsgáltuk a daganatos betegek kezelésének módját, a sebészi beavatkozások műtéti típusait, a visszamaradt daganat nagyságát, valamint a cytostaticus gyógyszeres kezelés fajtáit.

(A kérdőívet és a stádiumbeosztásokat lásd a következő oldalakon)

K É R D Ő Í V

(minden betegről külön lap kitöltését kérjük és a szövettani lelet fénymásolatát kérjük csatolni)

Intézet:

A beteg születési időpontja: év.... hó.. nap.. A beteg nevének kezdőbetűje:

FELISMERÉS (a megfelelő bekarikázandó)

Helye:	A felismerés módja, dg.felállítása
1. háziorvosi rendelő	1. bimanuális vizsgálat:
2. szakrendelő	2. citológiai vizsgálat
3. fekvőbeteg ellátás	3. colposcopos vizsgálat
4. egyéb.....	4. tumor marker vizsgálat
	5. laparotomia során
	6. abrasio
	7. egyéb
	időpontja: év....hó..nap..

STÁDIUM Borderline tu. IA IB IC IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC IV

KEZELÉS

MŰTÉTI (intézet: időpont:)

kezelés typusa:

1. hysterectomia abdominalis et adnexectomia et resectio omenti maioris
2. hysterectomia abdominalis et adnexectomia
3. adnexectomia
4. hysterectomia abdominalis et adnexectomia. et resectio omenti mai
+ regionalis lymphadenectomia
5. laparotomia- tumor redukció
6. explorativ laparotomia

Residualis tumor nagysága: <2 cm >2cm >5cm Másodszeri műtét történt-e igen nem

GYÓGYSZERES (intézet: időpont:)

Kezelés typusa:

1. C-A-P protokoll seriák száma:
2. C-P protokoll seriák száma:
3. monoterápia seriák száma:
4. egyéb seriák száma:
5. hormonális terápia

"Second line" kemoterápia történt igen nem

Egyéb megjegyzés:

Cervix carcinoma stádium beosztása FIGO (Montreal 1994)

0 stádium CIN III - carcinoma in situ, intraepithelialis carcinoma (nem szerepelhet az invazív rákok terápiás statisztikájában)

I stádium - a carcinoma kizárólag a cervixre localizálódik

IA - preklinikai carcinoma, melyet csak mikroszkópos vizsgálattal lehet diagnosztizálni

IA1 - mikroszkóposan minimális stromainvasiót mutató carcinoma, mélysége nem haladja meg a 3 mm-t, szélessége nem nagyobb 7 mm-nél

IA2 - mikroszkóposan lemérhető elváltozások: a stromainvasió mélysége nagyobb mint 3 mm, de nem haladja meg az 5 mm-t és horizontálisan 7 mm-nél nem kiterjedtebb

IB - az IA2 -nél nagyobb kiterjedést mutató eltérések, függetlenül attól, hogy klinikailag láthatók vagy sem (a terjedési irány rögzítése is fontos, mivel a jövőbeni kezelést befolyásolhatja)

IB1 - tumor kiterjedése 4 cm-nél kisebb

IB2 - a tumor kiterjedése 4 cm-nél nagyobb

II stádium - a carcinoma túlterjed a cervixen, de nem terjed rá a medencefalra, ráterjed a hüvelyfalra, de nem éri el a hüvely alsó harmadát

IIA - a parametriumra terjedés nem nyilvánvaló, csak a hüvelyfal felső kétharmadára terjed

IIB - a folyamat egyértelműen ráterjed a parametriumra, de nem éri el a medencefalat

III stádium - a carcinoma a medencefalra terjed, rectalis vizsgálattal a daganat és a medencefal között nincs tumormentes terület. A daganat a hüvely alsó harmadára is ráterjed. Az összes hydronephrosissal és néma vesével járó esetek.

IIIA - a folyamat a medencefalat nem éri el, de ráterjed a hüvely alsó harmadára.

IIIB - a folyamat ráterjed a medencefalra, vagy hydronephrosis, vagy néma vese alakult ki.

IV stádium - a folyamat túllép a kismedencén, klinikailag igazolhatóan ráterjed a hólyag vagy a rectum nyálkahártyájára

IVA -a folyamat a környező szervekre (húgyhólyag, végbél) terjed.

IVB -a folyamat távoli szervekre terjed.

A corpus carcinoma sebészeti-patológiai stádiumbeosztása FIGO (Rio de Janeiro 1988)

I stádium - a rák a méhtestre korlátozódik

- IA a tumor az endometriumra szorítkozik
- IB tumor invasio a myometrium feléig
- IC tumor invasio a myometrium felén túl

II stádium - a rák a méhnyakra is ráterjed

- IIA endocervicalis mirigybe terjedő tumor
- IIB a cervix stroma invasioja

III stádium - áttétek vannak, de csak a kismedencében

- IIIA a tumor a serosára és/vagy az adnexumokra terjed és/vagy pozitív peritonealis tumor citológia
- IIIB hüvelyi metastasis
- IIIC kismedencei és/vagy paraaortikus nyirokcsomó metastasis

IV stádium - húgyhólyagra vagy rectumra terjedés, illetve távoli áttétek

- IVA a tumor a hólyagra és/vagy a bél mucosára terjed
- IVB távoli metastasis, beleértve az inguinalis és/vagy a hasüregi nyirokcsomó metastasisokat is

A méhtrák osztályozása az adenocarcinoma szöveti differenciáltságának mértéke (grade) alapján

- G1 5 % vagy kevesebb a solid (nem morula) növekedést mutató rész
- G2 6-50 % közötti a solid (nem morula) növekedést mutató rész
- G3 50 %-nál több a solid (nem morula) növekedést mutató rész

A petefészekrák stádiumbeosztása FIGO (Rio de Janeiro 1988)

I stádium - a daganat csak a petefészeket érinti

IA a daganat csak az egyik petefészeket érinti, nincs malignus sejteket tartalmazó ascites, a külső felszínen nincs tumor, a tok ép, a mosófolyadék nem tartalmaz malignus sejteket

IB mindkét petefészek érintett, nincs malignus sejteket tartalmazó ascites, a külső felszínen nincs tumor, a tok ép, a mosófolyadék nem tartalmaz malignus sejteket

IC IA vagy IB stádiumú daganat, de a daganat tokja megrepedt, vagy a külső felszínen tumoros növedék látható, vagy malignus sejteket tartalmazó ascites van, vagy a peritonealis mosófolyadék citológiai lelete pozitív

II stádium - a daganat az egyik vagy másik petefészeket érinti és a kismedencére terjed

IIA a daganat a méhre és/vagy a petevezetékbe terjed

IIB a daganat a kismedence egyéb szöveteire is terjed

IIC IIA vagy IIB stádiumú daganat, de a daganat tokja megrepedt, vagy a külső felszínen tumoros növedék látható, vagy malignus sejteket tartalmazó ascites van, vagy a peritonealis mosófolyadék citológiai lelete pozitív

III stádium - a daganat egyik vagy mindkét petefészeket érinti, a medencén kívüli peritoneális metastasis, és/vagy pozitív retroperitonealis vagy inguinalis nyirokcsomók, májfelszínen metastasis, és/vagy szövettanilag igazolt vékonybél vagy cseplesz áttét

IIIA mikroszkópos peritonealis metastasis, nyirokcsomó negatív

IIIB 2 cm-nél kisebb peritonealis metastasis, nyirokcsomó negatív

IIIC 2 cm-nél nagyobb peritonealis metastasis, és/vagy pozitív retroperitonealis vagy inguinalis nyirokcsomó

IV stádium

A daganat egyik vagy mindkét petefészeket érinti, valamint távoli metastasis is kimutatható.

Pleuralis metastasis bizonyítható, vagy metastasis a máj parenchymában

Megjegyzés:

IC és IIC stádium esetében a prognosis meghatározásához különbséget kell tenni, hogy

a talált daganatos sejt a) peritonealis mosófolyadékból vagy b) ascitesből származik,

valamint a tok megrepedése: a) spontán vagy b) a sebészeti beavatkozás következtében történt.

2.2. Klinikai beteganyag

Klinikánk beteganyagából az 1990-2001 között kezelt nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegek adatait használtuk fel. Az ezen idő alatt kezelt petefészekrákban, méhsarcomában és méhnyakrákban szenvedő és cytostaticus kezelésben részesült betegeket vettük vizsgálat alá.

Mindhárom csoportban vizsgáltuk:

- 1./ a betegek stádium szerinti megoszlását,
- 2./ átlag életkorát, és stádiumok szerinti életkori megoszlását,
- 3./ a felismerés módját, az ultrahangvizsgálat szerepét,
- 4./ a sebészeti beavatkozásokat,
- 5./ a daganatok szövettani megoszlását,
- 6./ a cytostaticus kezelés eredményességét
- 7./ a mellékhatások súlyosságát

2.2.1. Petefészekrákban szenvedő betegek

Klinikánkon 1990 és 2001 között 223 beteget kezeltünk a petefészek rosszindulatú daganatos elváltozása miatt. Az értekezésbe azon 146, műtéten átesett beteg adatai kerültek, akiknél szövettanilag hám eredetű petefészek daganat igazolódott, és akik függetlenül a visszamaradt tumor méretétől, cytostaticus kemoterápiában részesültek. Betegeink a korábbiakban nem kaptak kemoterápiás kezelést (más daganat miatt sem). A kezelés megkezdése előtt belgyógyászati vizsgálat történt, EKG vizsgálattal kiegészítve, s amennyiben szükségesnek bizonyult, jobb szívfél ejectiós vizsgálat, vagy szív ultrahangvizsgálat elvégzésére is sor került. Minden olyan beteget, akinek arrhythmiája volt, vagy emiatt kezelés alatt állt, a kezelésből kizártunk. A kezelés előtt vizsgáltuk betegeink physicalis állapotát, a Karnovsky skála alapján. A kezelésbe csak az 50 és 100 pont közötti értékkel bíró betegek kerültek be. A kezelés megkezdésének feltétele volt még a megfelelő haematológiai státus, $4000/\text{mm}^3$ feletti fehérvérsejtszám, és $200.000/\text{mm}^3$ feletti thrombocytaszám. A szérum creatinin szint, a bilirubin, és a májenzim értékek nem haladhatták meg a normál felső szint kétszeresét. Minden esetben megfelelő felvilágosítást adtunk a cytostaticus kezelés lényegéről, a

betegek aláírásukkal beleegyezésüket adták a kezeléshez. Betegeink nőgyógyászati státusát physicalis vizsgálattal és képalkotó eljárásokkal (színekódolt ultrahangvizsgálat, computertomographia, szükség esetén mágneses rezonancia vizsgálat) rögzítettük, mely vizsgálatokat a harmadik kezelést követően, valamint a kezelés végén megismételtünk. A szérum CA-125 szint meghatározása petefészekrákban hasznos biológiai marker abban az esetben, ha a kezelés megkezdése előtt a normál értéknél (35 IU) magasabb eredményt kaptunk. Tekintettel erre, a kezelésbe bevont betegeinknél a kezelés előtt, majd havonta, eredményes kezelés után pedig kéthavonta tumormarker vizsgálatot is végeztünk. A kezelés hatásosságának megítélésében vizsgáltuk a CA-125 szint változását. Az adatok feldolgozása során vizsgáltuk betegeink életkor szerinti megoszlását, összehasonlítva a hazai megoszlással. Rögzítettük betegeink tüneteit, és a diagnosishoz vezető vizsgálatokat.

A cytostaticus gyógyszeres kezelésben részesülő betegeink előzetesen műtéten estek át. A has megnyitása minden esetben alsó median laparotomiával történt, és a műtéti terv a méh eltávolítását a kétoldali adnexummal együtt, a cseplesz eltávolítását és a sebészeti stádium meghatározását foglalta magában. A műtétet optimálisnak tekintettük, ha a primaer daganat eltávolítható volt, és 2 cm-nél nagyobb össztömegű tumorszövet nem maradt vissza. Suboptimális volt a műtét, ha a visszamaradt tumor tömege meghaladta a 2 cm-t. Tumor megkisebbitő műtét során a daganat jelentős része eltávolításra került, a kiindulási daganat nagy része azonban visszamaradt. Exploratio esetén talált kiterjedt tumoros elváltozásból, ha a folyamat inoperabilisnak bizonyult, csak szövettani mintavétel történt. Vizsgálatunkba csak hám eredetű ovarialis tumorokat vettünk be, vizsgáltuk a szövettani alcsoportokat is.

A cytostaticus kemoterápia során 146 betegünk részesült első vonalbeli kezelésben. Közülük 81,5 % platina alapú kombinációban: cyclophosphamid-adriamycin-cisplatin (CAP), vagy a későbbiekben cyclophosphamid-cisplatin (CP) protokoll szerinti kezelésben részesült. Betegeink közel 20 %-ában nyílt módunk első vonalbeli taxol-carboplatin kezelésre. Az elsődleges kezelést követően 29 betegünkönél végeztünk ismételt műtétet, 14 esetben a korábban nem optimális eredménnyel operált betegünkönél sikerült optimális állapotot létrehozunk. Az esetek egyharmadában (10 betegnél) csak szövettani mintavétel történt, a daganat recidivája miatt. A szövettani azonosítás alapján került sor második vonalbeli kezelésre ezen betegeknél. A daganat

kiújulása miatt 62 betegnél második vonalbeli kezelést folytattunk, 23 esetben cyclophosphamid és platina származékkal, 39 esetben a platina származékot taxollal egészítettük ki. Ismételt recidiva miatt 21 betegnél harmadik vonalbeli kezelést alkalmaztunk.

2.2.2. Méhsarcomában szenvedő betegek

A második csoportban 29, cytostaticus kezelésben is részesült méhsarcomás beteg adatait értékeltük. Az uterus sarcomája viszonylag ritkán előforduló daganat, a méh malignus tumorainak csak mintegy 3-7%-át képezi. A daganat kiterjedése retrospectív módon került stádiumbesorolásra. Az endometrialis daganatok 1988-as FIGO stádiumbeosztását adaptáltuk a sarcomákhoz, úgy, hogy az első stádium alsó csoport beosztását nem vettük igénybe. A betegek jelentős része vérzés miatt jelentkezett. A diagnoszt bimanuális vizsgálat, kétdimenziós és színekódolt ultrahangvizsgálat, mellkas röntgen felvétel, szükség esetén CT és MRI segítette. Vizsgáltuk a tüneteket, melyek a felismeréshez vezettek, valamint a felismerés módját. Megfigyeltük a kétdimenziós, color és pulzus Doppler ultrahangvizsgálattal kimutatható eltéréseket. A FIGO stádiumbeosztásának adaptálása szerint I stádiumba 6, II stádiumba 10, III. stádiumba 11 és IV. stádiumba 2 beteg tartozott. Az átlagéletkoruk 53,6 év (22-77 év között) volt. Hasi méheltávolítás és kétoldali függelékeltávolítás történt klinikánkon 23 betegnél, exploratív laparotomiát 3 betegnél végeztünk. A végleges diagnosis felállítása 9 esetben méhkaparás útján, 17 betegnél az eltávolított uterus szövettani vizsgálata alapján történt. Három beteg esetében a korábbi években méheltávolítás történt más intézetben, azonban az akkori szövettani leletben nem jeleztek sarcomás elfajulást. Az esetek szövettani megoszlása: 9 leiomyosarcoma, 13 kevert mesodermalis sarcoma, 7 endometrialis stromasarcoma. A méhsarcomák therapiája elsősorban műtéti, a legtöbb esetben abdominális hysterectomia történt kétoldali adnexectomiával. A klinikánkon végzett műtét szövettani eredménye alapján igazolható, amenyiben pedig korábban más intézetben már történt műtét, a korábbi szövettani blokk ismételt átvizsgálása során felvethető volt a folyamat korábbi megléte is. Ez a tény is aláhúzza az eltávolított myomás uterus gondos szövettani feldolgozásának fontosságát, irodalmi adatok is jelzik

a tévedés lehetőségét, ami jelentősen rontja a betegek életkilátásait az adjuváns kezelés elmaradása miatt.

Betegeink kezelése az irodalmi adatoknak megfelelően primaer sebészi kezelés volt. Az uterusban helyezkedett el a primaer daganat 26 betegben, náluk abdominalis hysterectomia és kétoldali adnexectomia történt, a korábban hysterectomián átesett betegeknél a daganat eltávolítását végeztük. Mind a 29 betegnél kombinált cytostaticus polikemoterápiát végeztünk CYVADIC protokollt alkalmazva A kemoterápiás kezelést 4-12 ciklusban végeztük, átlagosan 6 alkalommal, összesen 158 kezelési ciklust alkalmazva. Betegeink megfelelő felvilágosítást kaptak a cytostaticus kezelés lényegéről. A kezelés előtt vizsgáltuk a betegek physicalis állapotát a Karnofsky skála alapján. A kezelésbe csak 50 és 100 pont közötti értékkel bíró betegek kerültek be. A kezelés megkezdésének feltétele volt még megfelelő haematológiai status ($4000/\text{mm}^3$ feletti fehérvérsejtszám, $200.000/\text{mm}^3$ feletti thrombocytaszám), továbbá normális tartományba eső máj- és vesefunctios laboratóriumi eredmények. Minden esetben megfelelő felvilágosítást adtunk a cytostaticus kezelés lényegéről, a betegek aláírásukkal beleegyezésüket adták a kezeléshez. Betegeink nőgyógyászati statusát physicalis vizsgálatokkal és képalkotó eljárásokkal rögzítettük (színekódolt ultrahangvizsgálat, korábbi eltérés esetén mellkas-röntgenvizsgálat, kismencedei computertomographia, szükség esetén mágneses rezonancia vizsgálat), mely vizsgálatokat a harmadik kezelést követően, valamint a kezelés végén megismételtük a remissio megítélésére.

2.2.3. Méhnyakrákban szenvedő betegek

Több országra kiterjedő multicentrikus vizsgálat résztvevőjeként 1995 és 1998 között összeségében 90 beteg került vizsgálatra előrehaladott, illetve kiújuló méhnyakrák miatt, 19 betegünk részvételével. A vizsgálat célja méhnyakrákban még korábban nem alkalmazott cytostaticus gyógyszerkombináció (mytomicin C, ifosfamid és cisplatin) kombináció daganatellenes hatását meghatározni és megítélni a hatásosságát, valamint a túlélésben nyújtott szerepét, továbbá meghatározni a vizsgálat kapcsán a kombináció toxicitását. A beteg kiválasztása az alábbi szempontok alapján történt:

1. sebészeti kezelésen átesett, szövettanilag igazolt méhnyakrák. A korábbiakban cytostaticus kezelésben nem részesült. A kezelés megkezdése előtt 4 héttel sugárkezelésben nem részesült,
2. 18 évesnél idősebb,
3. általános állapota a Karnofski séma szerint 50 pont, illetve afelett van,
4. várható életkilátásai a 16 hetet meghaladják,
5. meghatározható nagyságú a daganat kiújulás,
6. más rosszindulatú daganata, illetve agyi áttéte nincs,
7. normál cardiologiai állapot és EKG. A kezelés megkezdésének feltétele volt még a megfelelő haematologiai státus, $4000/\text{mm}^3$ feletti fehérvérsejtszám és $200000/\text{mm}^3$ feletti thrombocytaszám. A szérum creatinin szint, a bilirubin, és a májenzim értékek nem haladhatták meg a normál felső szint kétszeresét.
8. Megfelelő felvilágosítás és a kezelésbe való beleegyezés megtörtént.

A vizsgálat keretei között a klinikánk onkológiai osztályán kezelt, szövettanilag igazolt, radikális méheltávolításon és regionalis nyirokcsomó eltávolításon átesett méhnyakrákos betegek közül 51 részesült cytostaticus kezelésben. A cytostaticus kezelés 19 betegünkönél a daganat kiújulása miatt történt, majd 1999-től 32 magas rizikó csoportba (a regionalis nyirokcsomókban tumorsejt igazolódott) sorolt betegünk esetében adjuváns kezelésként került rá sor.

2.3. Diagnosztikai módszerek

2.3.1. Tumormarker vizsgálatok

A petefészekrák monitorizálásának, tehát a kezelés hatékonysága ellenőrzésének és a recidívák megbízható, korai előrejelzésének megoldása lényeges előrehaladást jelenthet a kezelési eredmények javításával. A számos, eddig leírt petefészekrák antigén közül (CA 15-3, TAG 72-3, OVC) a CA 125 jelzésű tumormarker bizonyult a legalkalmasabbnak a gyakorlat számára. Vizsgálatainkat klinikánk onkológiai osztályára beutalt, rosszindulatú daganatra gyanús betegeknél végeztük, első

alkalommal a rutin vizsgálatokkal egyidőben. A kontroll vizsgálatok során minden esetben elvégeztük a CA 125 meghatározást is.

A CA 125 meghatározásokat ABBOTT CA 125 Monoclonal kittel végeztük. Standard sor 50-650 IU/ml, a módszer érzékenysége 5 IU/ml. Az egészséges, kóros határértéket irodalmi adatok alapján 35,0 IU/ml-nek vettük.

A tumormarker koncentráció változásait a betegek kezelése során három csoportba soroltuk aszerint, hogy a megfigyelési periódus alatt a marker-szint emelkedett, csökkent vagy változatlan maradt. Emelkedőnek vettük a tumormarker szintet, ha a kiindulási értékhez viszonyítva legalább megkétszereződött, csökkenőnek, ha a CA 125 koncentráció legalább a felére csökkent. A közti értékeket a „változatlan” kategóriába soroltuk.

2.3.2. Ultrahangvizsgálatok

A korszerű digitális keresztmetszeti képalkotó eljárások közül a nőgyógyászati gyakorlatban a legnagyobb információtartalmú és könnyen hozzáférhető vizsgálati eljárás az ultrahangvizsgálat. Jelen tudásunk szerint nincs káros hatása a szervezetre, nem megterhelő a vizsgált személyre, a lelet azonnal értékelhető. A korábban főleg a tumor nagyságának, localisatiojának és consistentiájának megítélésére alkalmas eljárás napjainkban a transvaginalis vizsgáló fejek elterjedésével, melyek alkalmazásával lényegesen jobb felbontású, részletgazdagabb kép nyerhető a női kismedencéről, felértékelődött. Vizsgálataink során azt kerestük, hogy a szinkódolt ultrahangvizsgálat segítségével az ereződés típusa, az esetleges neovascularisatio, illetve az áramlási vizsgálatok segítségével a folyamat dignitása megítélhető-e?

Vizsgáltuk klinikánk beteganyagából a méhtest rosszindulatú daganatainak gyanúja esetén (méhtestrák, méhsarcomák) a transvaginalis ultrahangvizsgálat hatékonyságát, a folyamat praeoperativ diagnosticájában, illetve stádiumbesorolásában. A vizsgálatok ATL Ultramark 9 (Advanced Technology Laboratories, Seattle, USA) típusú vizsgáló berendezéssel, 5 MHz-es konvex elektronikus hüvelyi transducerrel történtek. A szonda látószöge 90°-os, és 2-123 mm-es mélységtartományban használható két dimenziós real-time megjelenítésre. A női kismedence áttekintése során a belső nemi szervek vizsgálatát sagittalis és transversalis síkokban egyaránt elvégeztük.

A méhnyálkahártya vastagságának meghatározását a méh hosszmetsetben történő ábrázolásakor ott végeztük, ahol az endometrialis echo a maximális kiterjedést mutatta. A mérés a mellső fali myometrium-endometrium határfelülettől a hátsó fali endometrium-myometrium határfelületig történt. Ugyanezen metszetben határoztuk meg az uterus hosszát, a fundus serosa felszínétől a külső méhszáj magasságáig, és anteroposterior átmérőjét a mellső fali serosa felszíntől a hátsó fali serosa felszínig. Az endometrium vastagságot viszonyítottuk az anteroposterior átmérőhöz. Amennyiben a két érték hányadosa kisebb volt, mint 0,5, úgy tekintettük, hogy a tumorinvasio nem ér el a myometrium feléig. Amennyiben a hányados nagyobb volt, mint 0,5, azt a myometrium felén túl érő invasio jeleként értékeltük. A tumor további propagációját feltételeztük, ha az uterusban észlelhető elváltozásokkal párhuzamosan adnex-conglomeratumot észleltünk legalább az egyik oldalon, szabad hasúri folyadék megjelenésével vagy anélkül. A daganat cervixre történő ráterjedését akkor feltételeztük, ha a nyakcsatorna a belső méhszáj felől kiszélesedett, és az endometrium szabálytalan echo rajzolata folytatódott a cervicalis csatornában, vagy ha a cervicalis csatorna echoja az endometriumtól éles elhatárolódást nem mutatott. A szöveti differenciálódás mértékének és a tumor kiterjedésének végső meghatározása a műtéti preparátum szövettani feldolgozásával történt. A vizsgálati adatok számítógépes analíziséhez Statgraphics Version 4.0 programcsomagot használtunk. A vizsgált szempontok közötti összefüggések feltárására két mintás Student T-próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak tekintettük a különbséget két változó között, ha a próba során a p értéke kisebb volt 0,05-nél.

2.4. Kezelési módszerek és adagolás

2.4.1. Módszerek

Betegeink kezelése során cyclicus polikemoterápiát alkalmaztunk, mely során protokollokban rögzített azonos összetételű kombinációkat rendszeresen ismételtünk, meghatározott kezelési szünetekkel. A kezelés elvi alapja, hogy a daganatsejtek biokémiai jellegzetességeinek és a különböző cytostaticumok hatásmechanizmusának ismeretében többféle gyógyszert különböző úton kifejtett, különböző hatásainak

egyesítésével növelhetjük az egyes daganatsejtek elpusztulásának valószínűségét. Ugyanakkor megteremthetjük annak a lehetőségét, hogy az egyik gyógyszerre resistens daganatsejt egy más módon ható gyógyszer alkalmazása által elpusztuljon. Amennyiben ez a törekvésünk sikerrel jár, a kombinált kemoterápia elérte célját. Kétségtelen ugyanakkor, hogy a klinikai gyakorlatban alkalmazott kemoterápiás kombinációk többségét nemcsak biokémiai szempontok szerint tervezik, de a gyakorlatban jó eredménnyel alkalmazott kombinációkban szerepet játszanak a fentebb vázolt folyamatok. Ennek kapcsán a különböző hatásmechanizmusú szerek szelektív antitumorális hatásának összegződése révén a cumulatív toxicitás fokozódása nélkül növelhető a terápia hatásfoka.

Betegeink a gyógyszeres kezelést megelőzően alapos és megfelelő felvilágosítást kaptak a cytostaticus kezelés lényegéről, és minden esetben beleegyező nyilatkozat aláírásával jelezték a kezelés igénybevételét. Vizsgáltuk betegeink physicalis állapotát a Karnofsky-skála alapján. A kezelésbe csak 50 és 100 pont közötti értékkel bíró betegek kerülhettek be.

Karnofsky-skála

- 100 egészséges állapot, panaszmentes, nyilvánvaló betegség nincs
- 90 normál aktivitásra alkalmas, a betegség enyhe tüneteivel
- 80 erőfeszítéssel normál aktivitás, a betegség számos tüneteivel
- 70 saját magát ellátja, de normál aktivitásra vagy munkára alkalmatlan
- 60 alkalmi segítséget igényel, számos dologban képes magát ellátni
- 50 jelentős segítséget és gyakori orvosi ellátást igényel
- 40 munkaképtelen, speciális segítséget és orvosi ellátást igényel
- 30 súlyosan munkaképtelen, kórházi ellátása indokolt
- 20 súlyos beteg, kórházban fekvő, supportiv kezelést igényel
- 10 moribund állapot
- 1 halál

A kezelés megkezdésének feltétele volt még megfelelő haematológiai status, normális tartományba eső májfunkciós és vesefunkciós laboratóriumi eredmények. A cytostaticus kezeléseket protokollok által javasolt ritmusban általában 21 naponként

végeztük. A kezelések folytatása előtt az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményeitől tettük függővé a kezelés folytatását. Amennyiben a fehérvérsejtszám, illetve a thrombocytaszám csökkent, dózisredukciót alkalmaztunk, jelentős fokú csökkenés esetén coloniastimuláló factorok (GMCFS, GCFS) adása mellett döntöttünk.

A vérképtől függő dózismódosítás kombinált kezeléseknél

3. táblázat

Leukocytá /mm ³	Thrombocytá /mm ³	tervezett dózis %
>4.000	>100.000	100 %
3.000-4.000	70.000-100.000	75 %
2.000-3.000	50.000-70.000	50 %
<2.000	<50.000	Kezelés felfüggesztése

2.4.2. Alkalmazott kezelési protokollok

2.4.2.1. Petefészekrák kezelésében alkalmazott protokollok

Cyclophosphamid-Cisplatin (CP)

A CP kezelés (Cyclophosphamid 750 mg/m² intravenás infusio, Cisplatin 75 mg/m² intravenás infusio) egy napos kezelés során került alkalmazásra. A serum electrolytok meghatározása és 2000 ml Salsol A oldattal történt praehidrálás után a gyógyszereket intravenás cseppinfusióval 500-500 ml Salsol A oldatban három órán át adagoltuk. 20%-os mannit oldattal fokoztuk a diuresist, a vizeletet lugosítása céljából natrium-bicarbonatot adagoltunk. A cisplatin kezelés előtt a vese funkciók értékeire minden esetben nagy hangsúlyt fektettünk. A mellékhatások csökkentése céljából a cytostaticus kezelés előtt és alatt steroidokat alkalmaztunk (Oradexont vagy Solu-Medrolt). Tekintettel a platin származékok erősen emetogen volta, a kezelés előtt és alatt serotonin antagonisták hányáscsökkentőket adagoltunk (Navoban, Kytril, Zofran vagy Emetron). A kezelést 21 naponként ismételtük, a tervezett kezelési időtartam minimum 6 kúra volt.

Cyclophosphamid-Adriamycin- Cisplatin (CAP)

A CAP kezelés (Cyclophosphamid 500 mg/m² intravenás infusio, Adriamycin 50 mg/m² intravenás infusio, Cisplatin 50 mg/m² intravenás infusio) egy napos kezelés során került alkalmazásra. Az eljárás a CP kezelésnek megfelelően történt, annyi kiegészítéssel, hogy az Adriamycin cardiotoxicitása miatt a kezelést megelőzően minden alkalommal EKG vizsgálat is történt.

Taxol-Carboplatin (TP)

A kezelést megelőző nap a délutáni órákban 500 ml Salsol A oldattal hidrálást végeztünk. Este 100 mg Medrol peroralis adása történik az esetleges allergiás reakciók megelőzésére. A kezelés napján reggel infusio előtt 6 órával ismételt 100mg Medrolt adunk peroralis formában. A kezelés előtt 30 perccel 500 ml Salsol A infusióban 50 mg Zantac vagy 300 mg cimetidin és 2 mg Tavegyl intravenás adása történik. Ismételt steroid profilaxis céljából 50 mg Di-Adreson adunk intravenásan. A hányinger kivédésére Zofrant vagy Navobant vagy Kytrilt adagolunk. A terápiás infusio készítése: 135 mg/m² Taxolt kell 500 ml Salsol A-ban hígítani. Speciális infúziós szerelék használata kötelező; csak a gyárilag mellékelt polyvinilcloridot nem tartalmazó infusios szerelék használható. A Taxol infusiót lassú cseppszámban 3 órán keresztül adagoljuk. Infusio alatt pulzus és EKG ellenőrzés szükséges, tekintettel a tünetmentes ventricularis tachycardia, bigeminia vagy akár AV blokk lehetőségére. Allergiás reactio esetén az infusiót azonnal leállítani és Salsol A-t bekötni, 8 ampulla Di-Adreson azonnali adagolása, ha nem javul az állapot, 1 ampulla Tonogén + 10 ml NaCl. A Taxol infusio után 500 ml Rindex 5 infusio. Ezt követően történik a Carboplatin adása, melyet a Calvert formula szerint adagolva AUC (area under curve) 5 dózisban alkalmazunk. Az infusio befejezése után ismét 500 ml Salsol A infusiót adunk.

Taxol- Cisplatin (TC)

A kezelés kivitelezése mindenben megfelel a Taxol-Carboplatin protokollnak, annyi eltéréssel, hogy a Cisplatin dózisa 75 mg/m² alkalmazásával történik. Tekintettel arra, hogy a két platina származék között keresztreactio nincs, így másodvonalbeli

kezelésként szükség esetén mindig a korábban még nem alkalmazott platina származékot tudtuk alkalmazni.

A fentiekén kívül topoisomerase-1 bénító (Topotecan), docetaxel (Taxotere), valamint lyposomalis antracyclin (Doxyl) tartalmú kezeléseket is végeztünk, azonban az alacsony betegszám és a kezelés óta eltelt rövid idő a kezelés hatásosságának értékelését nem teszi lehetővé.

2.4.2.2. Méhsarcoma esetén alkalmazott CYVADIC protokoll

A CYVADIC protokollt Piver 1982-ben alkalmazta első alkalommal nőgyógyászati sarcomák kezelésére (140). A kezelési protokoll a gyógyszerek adagolását 5 napon keresztül folytatja. A kezelést megelőzően a serum electrolytok meghatározása, valamint EKG vizsgálat végzése kötelező. Az első napon $500\text{mg}/\text{m}^2$ Cyclophosphamide adása 500 ml Salsol A infusióban oldva, majd $50\text{ mg}/\text{m}^2$ Adriamycin ugyancsak 500 ml Salsol A infusióban kerül beadásra. Ugyancsak az első napon, $1.0\text{ mg}/\text{m}^2$ Vincristin adása történik, melyet az ötödik napon kell megismételni, ugyanebben a dózisban. Az elsőtől az ötödik napig minden nap $250\text{ mg}/\text{m}^2$ Dacarbazint kap a beteg 500 ml Salsol A infusióban oldva, cseppinfusio formájában. A kezeléseket 21 naponként ismételtük, és lehetőség szerint 6 kezelési ciklust végeztünk.

2.4.2.3. Recidiváló méhnyakrák esetén alkalmazott MIC protokoll.

A MIC kezelést Cullen a nem kissejtes tüdőrák kezelésére alkalmazta 1987-ben (31). Ezt követően számos szerző javasolta a méhnyakrák kezelésében (25, 177). A kezelés napjának reggelén 500 ml Salsol A oldatban Cerucal adunk $1\text{ mg}/\text{kg}$ dózisban, 30 perces infusióban, majd steroid előkészítést alkalmazunk (Oradexon 5 mg). Ezután Mitomycin C $6\text{ mg}/\text{m}^2$ intravenás bolus beadása történik. Következő lépésként Ifosfamide $3000\text{ mg}/\text{m}^2$ 1000 ml Salsol A oldatban kerül beadásra három órás infusioval. Az Ifosfamide hólyagkárosító hatásának ellensúlyozására $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ Mesna infusio adása következik. Ezt követően 40 mg Furosemidet kap a beteg, majd ismételten steroidot adunk 1000 ml Salsol A oldatban, három órás infusio során. Ismételten $500\text{ mg}/\text{m}^2$ mesna adása következik. Egy órás infusio során Salsol A

oldatban hígított Cisplatin 50 mg/m^2 , majd ismételten Mesna adása következik. A cisplatin kezelések előtt serum electrolyt, carbamid nitrogén, creatinin szint meghatározása történt. Csökkent vesefunkció esetén cisplatint a jelentős nephrotoxicus hatása miatt nem adagoltunk. A serum állandókat a több órán tartó kezelés folyamán kontrollálni kell, és normálisnál alacsonyabb electrolyt szint esetén megfelelő sópótlást végeztünk. Leggyakrabban hypokalaemia alakult ki, ilyenkor KCl pótlást adtunk. A kezelést 21 naponként ismételtük, törekedtünk arra, hogy a betegek legalább 6 kúrában részesüljenek.

2.5. A cytostaticus kezelés eredményességének vizsgálata

A kezelésre adott válasz leírását a WHO ajánlása alapján végeztük (183). A klinikai válasz meghatározására képalkotó eljárásokat (színkódolt ultrahangvizsgálat, korábbi eltérés esetén mellkas röntgen vizsgálat, kismedencei computertomographia, szükség esetén mágneses rezonancia vizsgálat) alkalmaztunk minden olyan esetben, ahol a primaer műtét után képalkotó eljárással kimutatható residualis tumor maradt vissza. Optimálisan operált betegeknél a válasz monitorizálása a kezelések előtt levett tumormarker (CA-125) értékelésével történt, de ezen betegcsoportban is három havonta képalkotó eljárások alkalmazásával zártuk ki, vagy igazoltuk a recidivák kialakulását. A cytostaticus kezelés eredményességének megítéléséhez: a remissio mértékét és a remissio időtartamát hasonlítottuk össze.

2.5.1. A remissio mértéke

A **remissio mértékének** megítélését a daganatok és esetleges áttétek nagyságának kezelés alatti physicalis vizsgálattal, képalkotó eljárások segítségével, illetve petefészekrákos betegek esetén tumormarker (CA-125 szérumszint) változása alapján osztályoztuk. Amennyiben ismételt műtetre került sor, az eltávolított anyag szövettani vizsgálata erősítette meg a remissio mértékét. A fentiek alapján az alábbi csoportokat állítottuk fel:

2.5.1.1. Teljes vagy komplett remissio (CR): vizsgálataink során sem daganat, sem a daganat tünetei nem mutathatók ki, a tumor visszafejlődik, a beteg tünet- és panaszmentes, a laboratóriumi leletek normalizálódnak.

2.5.1.2. **Részleges vagy partialis remissio (PR):** új daganat, illetve áttét nem mutatható ki, a korábban mérhető daganatnál 50 %-os, vagy annál nagyobb csökkenés bizonyítható, és a tünetek észrevehetően enyhülnek.

2.5.1.3. **Változatlan, illetve stabilizált állapot (SD):** új daganat megjelenése nem bizonyítható, a korábbi daganat méretei nem változtak. A beteg állapotában jelentős változás nem történt.

2.5.1.4. **Progresziáló folyamat (PD):** új daganat vagy áttét megjelenése vagy a korábbi daganat 25 %-os növekedése bizonyítható. Amennyiben a stabilizáció időtartama két hónapnál rövidebb, a remissióé pedig egy hónapnál rövidebb, szintén progressióként értékeltük.

2.5.2. A remissio időtartama

A remissio időtartamát a kezelés első napjától a progressio első tünetének észleléséig számítottuk és hónapokban fejeztük ki (Time to Progression, TTP).

2.6. Mellékhatások értékelése

A hatásos kemoterápiához ma még szervesen hozzátartoznak a toxicus szövődmények. A nőgyógyászati gyakorlatban alkalmazott cytostaticumok között nem ismerünk olyant, amelynek hatásmechanizmusa a tumorsejt és a normális sejt közötti szelektív biokémiai különbségen alapul. Ezért valamennyi cytostaticum károsítja a szervezet normális sejtjeit is. Nagy figyelmet fordítottunk a kezelés során kialakuló mellékhatások megítélésére. A mellékhatások spektrumában a szervek, szervrendszerek funkcióira kifejezett toxicitás fejezi ki a minőségi kategóriákat. A kombinált kemoterápia mellékhatásai igen változatos formákban és fokozatokban jelentkeznek. A kezelés során elsősorban arra kell figyelemmel lenni, hogy az alkalmazandó kezeléstől várható egyes mellékhatások lehetőség szerint tolerálhatók legyenek. A mellékhatásokat súlyossági fok, valamint szervrendszerek szerint a WHO által ajánlott pontrendszert alkalmazva értékeltük.

A toxicus mellékhatások megítélése (WHO ajánlása)
4. táblázat

Toxicus mellékhatások localisatioja	Súlyossági fokozat (Grade)				
	0	1	2	3	4
Haematológiai toxicitás					
Haemoglobin (g/100 ml)	>11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
Fehérvérsejtszám (1000/mm ³)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	0,5-0,9	<0,5
Thrombocytaszám (1000/mm ³)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Gastro-intestinalis toxicitás					
Bilirubin (µmol/l)	<1,25xN*	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	>10xN
SGOT/SGPT	<1,25xN*	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	>10xN
Alkalikus fosfatáz	<1,25xN*	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	>10xN
Hányinger, hányás	nincs	hányinger	átmeneti hányás	kezelést igénylő hányás	csillapíthatatlan hányás
Hasmenés	nincs	átmeneti	két napnál hosszabb	kezelést igénylő	véres, dehidrációt okozó
Vesetoxicitás					
Serum creatinin	<1,25xN*	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	>10xN
Proteinuria	nincs	+	++	+++	++++
Haematuria	nincs	microscopos	macroscopos	véralvadék	obstruktív
Hajhullás	nincs	minimális	mérsékelt foltokban	teljesen de reversibilis	irreversibilis
Cardialis toxicitás					
Ritmuszavar	nincs	110/min sinus- tachycardia	unifocalis PVC	multifocalis PVC	ventricularis tachycardia

N* a normál laborérték felső határa

3. Eredmények

3.1. Hazai epidemiológiai adatok

Az elmúlt évtizedek során a női genitális tumorok előfordulásában jelentős változás történt. A mind kiterjedtebbé váló nőgyógyászati rákszűrések eredményeként a méhnyakrák előfordulása és halálózása csökkent, ugyanakkor a méhtest rosszindulatú daganatai évről-évre nagyobb számban fordulnak elő, a petefészekrákban szenvedők száma is emelkedést mutat. A hazánkban előforduló rosszindulatú megbetegedések száma a személyiségi jogok érvényesítésének megszigorítása óta nehezen ítélni lehet pontosan.

Az onkológiai adatszolgáltatás kötelezettségének átmeneti felfüggesztése miatt a hazánkban előforduló rosszindulatú betegségek pontos számának megítélése a 90 évek elején nehézségekbe ütközött. A GYÓGYINFOK adatbázis elemzésének adatai alapján, valamint az újra indult Nemzeti Rákregiszter adatai remélhetőleg rövidesen hozzáférhetővé válnak a szakemberek számára. A nőgyógyászati rosszindulatú daganatos megbetegedések ellátása hazai aktuális helyzetének megítélése céljából felmérést készítettünk. Ennek során az egy év alatt előforduló méhnyak-, méhtest- és petefészekrákos betegekről kaptunk adatokat. A 3327 értékelhető adatlap megoszlása az alábbi volt:

Méhnyakrák	1700 eset (1991.október 1. és 1992.október 1. között),
Méhtestrák	1043 eset (1992. szeptember 1. és 1993. szeptember 1. között),
Petefészekrák	584 eset (1994. január 1. és 1994. december 31. között).

A szövettani megoszlást figyelembe véve kiderült, hogy a méhnyak elváltozásainak bejelentése során 621 betegnél a diagnosis in situ carcinoma (CIN III) volt. Jóllehet, ezen csoport szigorúan véve a daganatos statisztikákban nem szokott szerepelni, ugyanakkor, mint rákmegelőző állapot lényeges információt biztosít, ezért a betegek a feldolgozásban során szerepelnek. A méhtestrákban szenvedő betegek egyharmad részében a szövettani dokumentáció hiányosságai miatt nem volt pontosan megítélhető a folyamat kiterjedése. A korszerű onkológiai ellátás alapkérdése a korrekt stádiummeghatározás. A Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Társaság (FIGO)

1988-ban, majd 1994 ismét szükségesnek ítélte több nőgyógyászati rosszindulatú daganat stádiumbeosztásának átdolgozását. A nőgyógyászati daganatok stádiumbeosztásának módosítását több olyan tényező, prognosztikai faktor felismerése tette szükségessé, melyek döntően befolyásolják a betegek életkilátásait. Napjainkban az úgynevezett sebészeti-patológiai stádiumbeosztás használatos, mely a korábbi években hazánkban nem volt eléggé elterjedt. Így vizsgálataink során nagy figyelmet fordítottunk a szövettani eredmények ismételt áttekintésére, és ennek segítségével elvégeztük a teljes beteganyag ismételt stádiumba sorolását.

Méhnyakrák esetében a 621 CIN III diagnózisú, rákmegelőző állapotban levő eset az összes esetszámhoz viszonyítva kevés, mindössze 36,5 %, az optimális legalább 50 % lenne. Az 521 első stádiumba sorolt eset az invazív esetek közel felét jelenti. A csupán méhnyakra lokalizálódó I. stádiumú esetek a 70-es években 27 %-ban fordultak elő, napjainkban arányuk közel kétszeresére nőtt. Ez az arány már nemzetközi összehasonlításban is jónak mondható. Méhnyakrák esetében a legnagyobb esetszám a második stádiumban található, ezen esetekben a sebészeti és sugárterápiás eljárás kombinálása még jó esélyt ad a teljes gyógyulásra, jóllehet a cytostaticus kezelésre került recidiváló eseteink döntő száma is ebbe a csoportba tartozik. A második és harmadik stádiumú betegek száma közel azonos azzal, mint ami korábban volt. Míg 1964-ben az összes cervix-rák 85 %-a a második-negyedik stádiumba tartozott, az elkezdett „cervix-program” eredményeként ez az érték 1984-re már csak 31 % volt. Az elmúlt 10 évben azonban ez az eredmény semmit nem javult.

Méhtestrák esetében az ismert stádiumú esetek közel 90 %-a az első stádiumba sorolható, a méhnyakrákhoz viszonyítva közel kétszeres arányt mutatva. Feltételezzük, a jó eredmény elsősorban a korán jelentkező tüneteknek, és nem az eredményes szűrésnek köszönhető.

A petefészekrák esetén az első stádiumba mindössze az esetek negyed része (24,9 %) kerül. Ugyanennél a betegségnél a második stádiumba is csak az esetek 12,9 %-a sorolható. A korai esetek nagyon alacsony száma, azonban nemcsak hazánkra jellemző, hanem a fejlett országok is hasonló adatokat közölnek.

A hazai nőgyógyászati daganatos betegek stádiumok szerinti megoszlása és átlag életkora

5. táblázat

Stádium	Méhnyakrák*			Méhtestrák**			Petefészekrák***		
	Esetszám	%	Átlag-életkor	Esetszám	%	Átlag-életkor	Esetszám	%	Átlag-életkor
CIN III	621	36,5	36,3						
IAI	280	16,48	40,7	300	40,7	59,7	86	16,1	50,2
IA2	59	3,47							
IB	182	10,72	47,5	250	33,9	61,8	24	4,5	48,4
IC				110	14,9	64,2	23	4,3	50,6
IIA	88	5,18	51,9	37	5,0	61,7	37	6,9	52,3
IIB	172	10,12	55,4	9	1,2	59,0	20	3,8	57,9
IIC							12	2,2	56,0
IIIA	138	8,12	57,9	18	2,4	59,8	53	9,9	57,6
IIIB	103	6,06	56,3	4	0,5	59,8	32	6,1	57,6
IIIC							115	21,6	59,4
IVA	47	2,76	60,2	8	1,1	65,0	131	24,6	59,2
IVB	10	0,59	51,3						
Összesen	1700	100,0		737	100,0		533	100,0	

* Méhnyakrák (1991.október 1. és 1992.október 1. között),

** Méhtestrák (1992. szeptember 1. és 1993. szeptember 1. között),

*** Petefészekrák (1994. január 1. és 1994. december 31. között).

Vizsgáltuk az egyes stádiumokhoz tartozó átlag életkorokat, hogy meghatározzuk azt az életkor intervallumot, amikor leggyakrabban fordul elő egy adott megbetegedés. A betegség általános lefolyásának pontos irányát és linearitását populációnkra vonatkozóan a legkézenfekvőbben úgy határozhatnánk meg, ha nagyszámú intakt esetet a kezdet és a végpont között nyomon követnénk, és ebből általánosítanánk. Erre azonban nincs mód, itt az intaktság és az egzaktság kizárják egymást. Az időbeli lefolyás vizsgálatára betegeink életkori adataiból vonhatunk le megfelelő következtetéseket.

Méhnyakrák esetében a stádiumok előrehaladtával az átlagéletkorok is növekszenek. Az értékeléshez segítséget nyújt, ha adatainkat összevetjük a hazai, illetve külföldi adatokkal. Dolhay és munkatársai 1976-ban 1345 méhnyakrákos beteg adatait értékelték. Anyagukban 0 stádiumú mindössze 2 % volt, jelen felmérésünk szerint CIN III szövettani diagnosissal az esetek egyharmada került. Az arány a korábbiakhoz képest jelentős javulást mutat, de a nemzetközi eredményekhez képest még mindig nem kielégítő.

Méhsarcomában szenvedő betegeink döntő többsége második és harmadik stádiumba tartozott, petefészekrákban szenvedő betegeink közel kétharmada a nemzetközi trendnek megfelelően előrehaladott (harmadik-negyedik) stádiumba volt sorolható.

Cytostaticus kezelésben részesült klinikai beteganyagunk stádium szerinti megoszlása és átlag életkora

6. táblázat

Stádium	Méhnyakrák*			Méhsarcoma**			Petefészekrák***				
	Esetszám	%	Átlag-életkor	Esetszám	%	Átlag-életkor	Esetszám	%	Átlag-életkor		
IAI				6	20,7	45,6	11	7,5	42,8		
IA2											
IB	9	17,7	43,5				6	4,1	43,9		
IC							10	6,8	52,4		
IIA	14	27,6	50,7	10	34,5	59,0	7	4,8	60,0		
IIB	22	43,1	53,2				5	3,5	59,4		
IIC							6	4,1	47,11		
IIIA	1	1,9	55,0	11	37,9	53,7	23	14,7	56,3		
IIIB	4	7,8	53,2				15	10,3	59,4		
IIIC							48	31,9	60,2		
IVA	1	1,9	48,0	2	6,9	50,3	8	5,5	66,0		
IVB							7	6,8	60,8		
Összesen	51	100		29	100		146	100			

* Méhnyakrák (1995. január 1. és 2000. december 31. között),

** Méhsarcoma (1990. január 1. és 2000. december 31. között),

*** Petefészekrák (1990. január 1. és 2001. december 31. között).

A felismerés szempontjából a méhnyakrák esetében jelenleg a vezető szerep a citológiai vizsgálatoké, de a colposcopia aránya is jelentős. Felmérésünk adatai egyértelműen a szűrés szükségességét bizonyítják, a praeeinvasív és a korai esetek időben történő felismerésében.

A rákmegelőző állapot és a méhnyakrák felismerésének módja **7. táblázat**

Felismerés módja	Stádium						Összesen
	CIN III	IA	IB	II	III	IV	
Citológia	557	268	81	64	40	17	1027
Colposcopia	347	186	90	142	107	20	892
Bimanuális vizsgálat	11	10	18	104	155	26	324
Abrasio	29	29	32	20	11	0	121

A méhnyakrák, illetve az azt megelőző állapot felismerését leggyakrabban citológiai vizsgálat segítette elő. Az adatok szerint ennél valamivel kevesebb colposcpos vizsgálat történt, jóllehet, a colposcopia és a citológia párhuzamosan végzendő. Bizonyára minden egyes betegnél történt bimanuális vizsgálat is, azonban csak 324 esetben segítette elő a daganatos elváltozás felismerését, értelemszerűen az előrehaladott stádiumoknál. A CIN III és az I-es stádiumú folyamatok bimanuális vizsgálatokkal történő felismerése nem elképzelhető, nyilvánvaló, kitöltési hiba történt. 121 betegen a folyamatra csak abrasio során derült fény, ez megkérdőjelezi ezekben az esetekben a rákszűrés hatékonyságát.

Különösen elszomorító, hogy milyen jelentős számban maradt el a stádium igényes meghatározása a méhtrák esetében, ugyanis az esetek közel egyharmadában a szövettani lelet alapján nem volt meghatározható a stádium. Méhtrák esetében a szűrés szerepe nem egyértelmű, azonban a korán jelentkező vérzészavarok megfelelő értékelése, fractionált abrasio végzése egyértelmű diagnosist ad. A méhtrákos beteganyagban 94 %-ban a fractionált abrasio végzése adta a diagnosist. Citológiai vizsgálat 27 esetben, ultrahangvizsgálat 14 esetben vetette fel méhtrák gyanúját.

Méheltávolítást követően 25 beteg szövettani lelete adott nem várt rákos elváltozást. Ez a műtét előtti kivizsgálás hiányosságát jelzi.

A méhtestrák felismerésének módja

8. táblázat

Citológia	27
Ultrahangvizsgálat	14
Abrasio	911
Hysterektomia	25

A petefészekrák szűrése világszerte nem megoldott, így hazánkban sem. A felismerés módja szerint áttekintve a petefészekrákos betegek adatait, a felismerés döntő részben bimanuális nőgyógyászati vizsgálattal és ultrahangvizsgálattal, illetve a kettő kombinációjával történt. Több mint 10 %-ban azonban csak a műtétnél ismerték fel a folyamatot. Tumormarker vizsgálatok alapján egy százalékban merült fel petefészekrák gyanúja. Ezt magyarázza, hogy a napjainkban használatos CA 125 tumormarker vizsgálattal nem minden esetben mutatható ki a meglevő petefészekdaganat. Bizonyos esetekben a markerszint emelkedése sem jár együtt petefészek daganattal. Mint azt a későbbiekben saját anyagunk értékelése kapcsán bemutatjuk, a tumormarker alkalmazása akkor ad nagy segítséget, ha a betegség felismerésekor emelkedett szintet találunk, és a kezelés során az érték normalizálódik. Ilyen esetekben tapasztalataink szerint a CA 125 szint ellenőrzése alkalmas a kezelt betegek utánkövetésére.

A petefészekrák felismerésének módja

9. táblázat

Bimanuális vizsgálat	133
Ultrahangvizsgálat	92
Bimanuális + ultrahangvizsgálat	236
Laparotomia	75
Tumormarker	6

Vizsgáltuk az országosan alkalmazott sebészeti beavatkozásokat méhnyak- és méhtestrák, valamint petefészekrák esetében, ezen utóbbi esetben klinikánk beteganyagával is összevetettük a megoszlást.

A rák megelőző állapotban szenvedő és a méhnyakrákos betegek műtéteinek országos megoszlása **10. táblázat**

Műtéti típusok	Stádium						
	CIN III	IA	IB	II	III	IV	Összesen
Conisatio+fractionalt curettage	521	230	54	9	5	1	820
Hysterektomia abdominalis	230	246	82	20	0	0	578
Hysterektomia abdominalis radicalis + regionalis lymphadenectomia	0	11	63	53	1	2	130

A CIN III-nak megfelelő 0 stádiumba tartozó beteg közül 230 esetben méheltávolítás történt a szövettani daignosis felállítását követően. Ezen betegek egy részében a conisatio kapcsán az eltávolítás nem az épben történt, másrészt figyelembe véve a betegcsoport átlag életkorát, valamint vélhetően a beteg kérését, szakmailag ez is indokoltnak tekinthető.

A terápiás célzatú műtétek többsége egyszerű méheltávolítás volt. Míg a nagyon korai esetekben (CIN III, illetve IA1) ez a műtéti forma elégséges, addig az IA2, IB és IIA esetekben localis praeoperativ besugárzást követő radikális méh- és regionalis nyirokcsomóeltávolítás lenne minden esetben a követendő gyakorlat. Ennek ellenére hazánkban a vizsgált időszak alatt 102 esetben IB és IIA stádiumban is csak egyszerű méheltávolítás történt. Felmérésünk szerint hazánkban egy év alatt 130 radikális műtét történt 14 különböző intézetben. A hazai gyakorlat megfelel az irodalmi ajánlásoknak, a műtétek három kivételével első és második stádiumú betegnél történtek. Tovább bontva a második stádiumú betegek 53 fős csoportját, IIA-ba tartozott 34, IIB-be 19. Míg korábban a IIB stádiumú betegséget kizárólag sugárkezeléssel gyógyították, napjainkban már hazánkban is tapasztalhatjuk az operatív kezelés előretörését.

A radikális méheltávolítás során szövettanilag pozitív esetek száma

11. táblázat

Localisatio	Stádium			
	IA	IB	IIA	IIB
Méhnyak	4	35	22	19
Parametrium	0	6	12	19
Parailiacalis nyirokcsomó	0	5	10	17
Paraaorticus nyirokcsomó	0	0	4	5

(az 1992-ben Magyarországon összesen végzett 130 radikális műtét adatai alapján)

Vizsgáltuk a műtéti preparátumok alapján a folyamat kiterjedését localisan, a parametriumokban, valamint a regionalis nyirokcsomóláncban. A korai stádiumban lokálisan is jelentős számban negatív szövettani eredmény adódott, a parametrán és a regionalis nyirokcsomók is negatív eredményt adtak. A IIB stádiumban gyakorlatilag az összes feldolgozott anyag pozitív volt. Nagy jelentőséget tulajdonítunk ezért a műtét előtti és műtét utáni sugárkezelésnek.

A méhestrákos műtétek országos megoszlása

12. táblázat

Műtéti típusok	Esetszám	%
Hysterektomia abdominalis+ regionalis lymphadenectomia	34	4,3
Hysterektomia abdominalis	742	93,0
Hysterektomia vaginalis	6	0,8
Explorativ laparotomia	11	1,4
Egyéb	4	0,5
Összesen:	797	100

(az 1993-ban Magyarországon összesen végzett 797 méhestrák miatt végzett műtét adatai alapján)

A méhtestrák kezelésében napjainkban is a műtét jelenti a megoldást. A műtéti típusok szerint leggyakoribb a méh hason keresztüli eltávolítása. Kiterjesztett méheltávolítás a regionális nyirokcsomók eltávolításával 4,3 %-ban történt. A hüvelyen keresztül történő méheltávolítások száma elenyésző, szakmailag sem indokolt az áttekintés hiánya miatt. A 11 exploratív laparotomia nem megalapozott műtéti javallat eredménye volt.

3.2. Az ultrahangvizsgálatok eredményei

Vizsgáltuk a méhtestre lokalizálódó rosszindulatú daganatok esetén a transvaginalis ultrahangvizsgálat szerepét a méhnyálkahártya vastagság megítélésében. Az ultrahangvizsgálattal meghatározott méhnyálkahártya vastagság minden endometriumcarcinoma esetén nagyobb volt mint 5 mm, 6,5-53 mm között változott, átlagosan $23,5 \pm 11,5$ mm volt. Az esetek 88 %-ában mértünk 10 mm-nél vastagabb endometriumot. A myometriumhoz viszonyított rajzolata 35 esetben hyperechogen, 17 esetben inhomogen volt. Három alkalommal találtunk folyadékot a méhürben. Azokban az esetekben, ahol ultrahangvizsgálattal 50 %-ot meghaladó myometrialis invasiót véleményeztünk, szignifikánsan vastagabb méhnyálkahártyát és mindkét kiterjedésben (hossz és anteroposterior átmérő) nagyobb méhméreteket találtunk, mint azon esetekben, ahol 50 % alattinak becsültük a myometrium érintettségét.

A szövettani feldolgozás során, azon csoportban, ahol az infiltráció mértéke az 50 %-ot nem érte el 13 esetben magasan differenciált (G1), 7 esetben mérsékelten differenciált (G2) és 2 esetben alacsonyán differenciált (G3) carcinomát találtunk, vagyis az esetek több mint fele magasan differenciált volt. Az 50 %-ot meghaladó infiltrációt mutató csoportban az esetek több mint kétharmada az alacsonyán és közepesen differenciált kategóriába tartozott ($G3+G2=13+10$). A két csoport között sem az életkor, sem az utolsó szabályos menstruációtól eltelt idő tekintetében nem volt különbség.

Transvaginalis ultrahangvizsgálattal 24 esetben véleményeztünk 50 % alatti és 28 esetben 50 %-ot meghaladó infiltrációt. A szövettani feldolgozás eredményeivel összehasonlítva, két esetben túl-, négy esetben alábecsültük a folyamat kiterjedését. 10 betegnél terjedt rá az elváltozás a méhnyakra, ennek felismerése 7 esetben történt meg a műtét előtt. Vizsgálati anyagunkban az endometriumcarcinoma stádium besorolására 88

%-os diagnosztikus pontossággal volt alkalmazható a műtétet megelőző transvaginalis ultrahangvizsgálat. A teszt szenzitivitása 86 %, specificitása 90 % volt.

A transvaginalis ultrahangvizsgálat során meghatározott kvantitatív jellegzetességek méhtestrák esetében **13.táblázat**

		Myometrium infiltráció		
		<50 %	p	>50 %
Uterus hossza	(mm)	63,7±10,9	p<0,05	76,6±25,5
Uterus anteroposterior átmérője	(mm)	45,7± 9,2	p<0,05	55,8±19,8
Endometrium vastagsága	(mm)	18,0± 7,9	p<0,05	27,5±12,2
Anteroposterior átmérő és az endometrium vastagság különbsége	(mm)	29,7± 8,6	p<0,05	23,1± 8,5

Méhsarcomás betegeink vizsgálata során az elvégzett ultrahangvizsgálat a méh alakjának torzulását (distorsio és megnagyobbodás) mutatta minden esetben. A méhizomzat jelentős részére vagy a teljes állományára kiterjedően a normál szerkezet felbomlását (körülírt elváltozás nélkül) észleltük. A myometrium szerkezetének felbomlását, a típusos ultrahang morfológiai jelek hiányát tapasztaltuk elsősorban magas malignitást mutató eseteinkben. A méhfalba törő és azt roncsoló, elmosódott határú, döntően solid elváltozást kevert mesodermalis sarcoma esetében azonosítottuk. Színkódolt Doppler-ultrahangvizsgálattal minden esetben kimutatható volt véráramlást jelző színfolt a myometriumot torzító elváltozásokban. A méh hossza 54 és 142 mm között volt (átlagosan 100±33,5 mm), az anteroposterior átmérője 33 és 95 mm között változott (átlagosan 66,5±22,45 mm). A myometriumban elmosódott határú izomechókat adó területek láthatók, főleg endometrialis stromasarcoma esetén.

A color és pulzus Doppler vizsgálat hatékonyságának megítélése céljából összehasonlítottuk a méhtest jóindulatú elváltozásaiban (myoma uteri) mérhető áramlási eredményeket a sarcoma okozta áramlási eltérések mérési eredményeivel (14. táblázat) Sarcomák esetén gócos vagy diffúz hypervascularisatio, szabálytalan apró érkepletek láthatók a tumor centrumában vagy a periférián, ezen érkepletekben magas diastolés

áramlás, alacsony resistencia mérhető, RI $0,38\pm 0,07$, a pulsatilitási index PI $0,57\pm 0,31$. Jelentős oldalkülönbség lehet az arteria uterinák impedancia index értékei között, valamint alacsony impedancia index található az arteria uterinákban (RI $<0,75$, PI $<1,6$). Low grade endometrium stromasarcomákban kóros érszerkezet és alacsony impedanciájú áramlás volt azonosítható (RI $0,65\pm 0,10$, PI $1,05\pm 0,22$).

Színes és pulzus Doppler vizsgálattal észlelt jellemzők

14. táblázat

	Leiomyoma uteri			Sarcoma uteri	
	átlag±szórás	átlag (tartomány)	p	átlag±szórás	átlag (tartomány)
Méhizomzat					
RI	$0,62\pm 0,13$	0,37-0,92	$p < 0,005$	$0,45\pm 0,14$	0,33-0,76
PI	$1,13\pm 0,63$	0,4 -2,9	$p < 0,05$	$0,69\pm 0,36$	0,39-1,2
V_{max} (cm/s)	$35,7\pm 15,8$	10,1-9,3	$p < 0,05$	$22,5\pm 10,6$	12,8-42,2
Arteria uterina					
RI	$0,77\pm 0,08$	0,54-1,0	NS*	$0,76 \pm 0,06$	0,68-0,88
PI	$1,74\pm 0,56$	0,78-3,1	NS	$1,68 \pm 0,35$	1,1 -2,2
V_{max} (cm/s)	57.9 ± 19.5	18.5-132	NS	58.75 ± 16.9	33.6-86.8

NS*: nem szignifikáns

Tapasztalataink szerint a transvaginalis színes Doppler-technika segítségével a kismedencei térszűkítő folyamatok érhálózata megjeleníthető, és a véráramlás jellegzetességei is meghatározhatók. A keringésvizsgálattal történő szövetkarakterizáció alapja a rosszindulatú daganatokban kifejlődő és a szabályostól alapvetően eltérő érszerkezet (neovascularisatio) azonosítása. Az általunk vizsgált 29, méhsarcomában szenvedő beteg közül a magas malignitású csoportban 7 betegben azonosítottunk neovascularisatiót jelző, szabálytalanul szétszórt, apró, kanyargós érképleteket intratumoralisan, illetve a méhfal változó nagyságú részeire kiterjedően. Ezen érképletekben folyamatos vénás áramlást és igen alacsony resistenciára utaló turbulens arteriás áramlást tapasztalhattunk.

3.3. Petefészekrákos betegek cytostaticus kezelésének eredményei

Klinikánk Onkológiai Osztályán 1990 és 2001 között 223 beteget kezeltünk a petefészek rosszindulatú daganatos elváltozása miatt. Értekezésemben 146 beteg adatait dolgoztam fel, akiknél műtét történt, a szövettani vizsgálat epithelialis ovarium carcinomát igazolt, és akik a műtétet követően első vonalbeli cytostaticus kezelésben részesültek. Átlag életkoruk 55,5 év volt, 10 éves korcsoportokra bontva az alábbi esetmegoszlást találtuk:

Eseteink életkor megoszlása

15. táblázat

	20–30 év	30-40 év	40-50 év	50-60 év	60-70 év	70 év felett
betegszám	4	6	32	52	47	5

Beteganyagunk életkori megoszlása az országos arányoknak megfelelő, az életkor előrehaladtával a megbetegedések száma nő, a legtöbb esetet 50 és 60 év között találjuk.

Tünetek előfordulása petefészekrák esetében

16. táblázat

Tünet	Esetszám	%
Alhasi fájdalom	80	54,8 %
Haskörfogat növekedés	51	35,0 %
Fogyás	32	21,9 %
Puffadás	16	11,0 %
Hasmenés-székrekedés	13	8,9 %
Vizelési panaszok	10	6,8 %
Egyéb panaszok	8	5,4 %
Panaszmentes	6	4,1 %

A petefészekrák diagnosztikájában vizsgáltuk azokat a panaszokat, melyek miatt a betegek orvoshoz fordultak (16. Táblázat). Specificus, ovariumtumorra jellegzetes tüneteket nem találtunk. Az anamnesis felvétele során a betegek többsége bizonytalan hasi panaszokról, haskőrfogat növekedésről, enyhe nyomásérzésről panaszkodott, amihez esetenként emésztési zavarok, meteorismus, vizelési és székelési zavarok társultak.

A petefészekrák diagnosztizálásában még mindig jelentős szerepe van a bimanuális nőgyógyászati vizsgálat megfelelő értékelésének. Fontos a vizsgálatához szükséges optimális feltételek megteremtése és természetesen a vizsgáló orvos megfelelő szakmai gyakorlata. Nem egyértelmű vizsgálat esetén beöntést követően ismételt vizsgálat végzése indokolt. Klinikánk gyakorlatában a színekódolt ultrahangvizsgálat elvégzése tapintással észlelt kismencedei eltérés esetén kötelező.

Vizsgáltuk a kezelésre került betegek stádium megoszlását. A fent említett képalkotó eljárások igen sok esetben már műtét előtt utalhatnak a folyamat kiterjedésére, segíthetnek a műtét előtti staging-ben. A FIGO jelenleg érvényben lévő stádiumbeosztása, mely úgynevezett sebészeti patológiai beosztás, a műtéti preparátum szövettani bizonyítását igényli. Az első vonalbeli kezelésben részesült 146 betegünk stádiumbeosztása az alábbiakat mutatta (17. táblázat)

Petefészekrákos eseteink stádiummegoszlása				17.táblázat			
IA	11			IIIA	23		
IB	6	27	18,6 %	IIIB	15	86	59,0 %
IC	10			IIIC	48		
IIA	7			IVA	8		
IIB	5	18	12,4 %	IVB	7	15	10,0 %
IIC	6						
45				101			
31,0 %				69,0 %			

A petefészekrák a felismeréskor az esetek 70-75 %-ban már III-IV. stádiumba tartozik. Amint azt az epidemiológiai fejezetben bemutattam, a hazai eredmények szerint az előrehaladott esetek (III+IV. stádium) aránya 62 %. Klinikánk beteganyagának stádium megoszlása eltér az országos átlagtól, a III-IV. stádium aránya a nemzetközi eredményekhez közelebb állóan 69 %.

Vizsgáltuk a szövettani eredmények megoszlását a kezelésre került 146 beteg esetében, és összehasonlítottuk a hazai felmérésünk anyagával:

Petefészekrákos betegek szövettani eredményei

18. táblázat

Típus	Hazai beteganyag		Klinikánk beteganyaga*	
	Esetszám	%	Esetszám	%
Serosus	98	16,8	98	67,1
Mucinosus	40	6,6	16	11,0
Endometrioid	24	4,2	15	10,3
Clear-cell	4	0,7	1	0,7
Adenosus	73	12,6	7	4,7
Papillaris	93	15,9	8	5,5
Sex-cord-stroma	17	2,9	0	
Germ cell	13	2,3	0	
Ismeretlen	154	26,4	0	
Egyéb	68	11,6	1	0,7
Összesen:	584	100,0	146	100,0

*csak epithelialis carcinomás esteink kerültek feldolgozásra

A petefészekrákra gyanús betegek esetében az alábbi eljárást követtük: első lépésként alsó median laparotomia. A műtét kapcsán amennyiben ascites van, úgy ebből, amennyiben nem kimutatható, úgy a bejuttatott mosófolyadékból citológiai mintára anyagvétele kötelező a pontos stádium meghatározáshoz. A műtét feladata a méh, a kétoldali függelék, és a cseplesz eltávolítása. A regionalis nyirokcsomók megítélése is lényeges, képalkotó eljárás által felvetett áttét, illetve makroszkóposan gyanús eltérés esetén eltávolításuk javasolt. Vizsgáltuk a klinikánkon operált betegeink műtéti típus szerinti megoszlását és összevetettük azt a hazai felmérésünk eredményeivel (19. táblázat)

A petefészekrákos betegek műtéti megoszlása

19. táblázat

Műtéti típusok	Hazai beteganyag		Saját beteganyag	
	Esetszám	%	Esetszám	%
Hysterektomia abdominalis+ adnexectomia+cseplesz resectio+ regionalis lymphadenectomia	15	2,6	2	1,4
Hysterektomia abdominalis+ adnexectomia+cseplesz resectio	176	30,2	62	42,5
Hysterektomia abdominalis+ adnexectomia	138	23,7	27	18,5
Adnexectomia	100	17,1	31	21,2
Laparotomia-tumor redukció	40	6,9	2	1,4
Laparotomia-szöv.mintavétel	87	14,9	22	15,0
Hiányzó adat	28	4,8	0	
Összesen:	584	100,0	146	100,0

Klinikánk gyakorlata szerint a műtéti eljárás lehetőleg hysterectomia abdominalis+adnexectomia+cseplesz resectio. Országosan áttekintve a műtéti típusokat, 176 hasonló operatív beavatkozás történt (30,2 %), míg 138 esetben ugyanezen műtétet cseplesz resectio nélkül végezték (23,7 %). Klinikánkon ugyanezen típusú műtétek 42,5, illetve 18,5 %-ban történtek. Nemcsak a kezelés eredményességét határozza meg a műtét során visszamaradt daganat nagysága, hanem a postoperatív végzett cytostaticus kezelésre adott választ is, így a beteg túlélését is. Országosan 17,1 %-ban csak adnexectomiát végeztek, klinikánkon ez 21,2 % volt, bár meg kell említenünk, hogy 5 betegnél korábban nem daganatos elváltozás miatt méheltávolításra került sor, s így az arány az országoséhoz hasonló. Előrehaladott daganat esetén csak exploratio történt, szövettani mintavétellel, mindkét beteganyagban 15 %-ban.

A műtéti eljárást csoportosíthatjuk optimális, illetve suboptimális műtéti típusokra, a visszamaradt daganat nagysága alapján. (20. táblázat)

A műtét során visszamaradt daganat nagysága				20. táblázat	
	Hazai beteganyag		Saját beteganyag		
	Esetszám	%	Esetszám	%	
<2 cm	243	41,5	89	61,0	
2-5 cm	47	8,1	27	18,5	
>5 cm	172	29,5	30	20,5	
Nincs adat	122	20,9	0	0	
Összesen:	584	100,0	146	100,0	

Országos felmérésünk szerint erre a kérdésre minden ötödik betegnél nem adtak választ. Míg országosan a műtétek 40,5 %-a volt optimális műtét, klinikánk anyagában ez 61 %-kal szerepel.

A műtétet követően első vonalbeli cytostaticus kezelést alkalmaztunk betegeinknél. Országos felmérésünk szerint 167 esetben (28,6 %-ban) nem végeztek kiegészítő cytostaticus kezelést. Tekintve, hogy az országos felmérés anyagában az IA és IB stádium aránya 2,6 % volt, akiknél esetleg el lehet tekinteni az adjuváns cytostaticus kezeléstől, a betegek közel 10 %-ánál indokolt lett volna kezelést végezni.

Mint a 21. táblázatban látható, klinikánkon döntően három protokoll alapján kezeltük betegeinket, kezdetben platina alapú kombinált kezelés történt adriamycinnel és cyclophosphamiddal (CAP). Később adriamycin nélküli (CP) protokollt alkalmaztunk, mivel kevesebb mellékhatással is megfelelő eredmények érhetők el, és a kezelés valamivel kevesebbe kerül. Az utóbbi években sikerült a legkorszerűbb kezeléseket alkalmazni, melyek során a platina alapú kezelést taxán hatóanyagú készítménnyel egészítettük ki. Az elsődleges kezelésre jól reagáló betegcsoport az úgynevezett platina érzékeny csoport gyógyulási eredményei az irodalmi adatok és saját tapasztalatunk szerint is biztatóbbak.

Első vonalbeli cytostaticus kezelések megoszlása

21. táblázat

Kezelés típusa	Hazai beteganyag		Saját beteganyag	
	Esetszám	%	Esetszám	%
Nem alkalmaztak	167	28,6	0	0
CAP protokoll	179	30,6	38	17,8
CP protokoll	90	15,4	81	44,5
TC protokoll	0	0	27	37,7
Monoterápia	101	17,3	0	0
Egyéb	42	7,2	0	0
Hormonális kezelés	5	0,9	0	
Összesen:	584	100,0	146	100,0

A daganat kiújulása esetén második vonalbeli cytostaticus kezelést alkalmaztunk 62 betegnél. 21 beteg esetében harmadik vonalbeli chemoterápiás kezelésre kényszerültünk. A kezelések eredményeinek összehasonlításában nehézséget okoz, hogy egy-egy intézet (akár onkológiai centrum) beteganyaga sem elegendő ahhoz, hogy a kevés számú beteg további alcsoportokba kerüljön beosztásra. Így vizsgálataim során is meg kellett határozni, melyek azok a tényezők, amelyek alapján a betegeket csoportosíthatom, ellenkező esetben egy-egy csoportban igen kevés számú beteg kerül, ami lehetetlenné teszi az összehasonlítást. Alacsony létszámú betegcsoport esetén ugyanis előfordulhat, hogy van különbség az egyes kezelések között, de az nem mutatható ki, vagy nincs különbség, de az eredmények különbséget mutatnak. Ugyanakkor szignifikáns különbséget is csak elegendő számú beteg esetén lehet kimutatni.

Klinikánk beteganyagában a műtétek javallatainak felállítása, a sebészeti beavatkozások végrehajtása és a szövettani lelet értékelése azonos elvek szerint történt. A CAP és a CP protokoll alapján első vonalban kezelt betegeink között nem találtunk szignifikáns különbséget, ezért ezt a két csoportot összevontuk. Így összesen 119 platina alapú kezelésben részesült beteg adatairól számolhatunk be. A kezeléseket a korábban leírt protokoll alapján végeztük 21 naponként, terveink szerint 6 ciklusban. A platina

csoportha eső 119 beteg összesen 771 ciklusban részesült kezelésben, a kemoterápiás ciklusok számának átlaga 6,47 volt, és az alkalmazott kezelési ciklusok száma 3 és 12 között változott, 82 beteg (68,9 %) hat ciklusban részesült, 11 betegünk (9,24 %) hatnál több, és 26 betegünk (21,8 %) hatnál kevesebb ciklusban részesült. A másik csoportba a taxol-carboplatin kombinációt kapó 27 beteg került, ugyanebbe a csoportba soroltuk a cisplatin komponensű csoport betegeit is, tekintettel arra, hogy az eredményekben eltérést nem találtunk. Ezen csoport 27 betege a tervezett 330 ciklus helyett összesen 363 ciklusban került kezelésre. Ennek során 22 betegünk 6 ciklusban részesült (81,5 %), és 6-nál kevesebb, illetve 6-nál több ciklust 2 illetve 3 betegünk kapott (7,4 illetve 11,1 %).

A kezelt betegek nyomonkövetése során a physicalis nőgyógyászati vizsgálatok az onkológiai munkacsoport nagy gyakorlattal bíró munkatársai által egységes elvek alapján, a laboratóriumi vizsgálatok, a tumormarker meghatározások és a színekódolt ultrahangvizsgálatok is hasonló elvek szerint klinikánkon történtek.

A CA 125 tumor marker vizsgálat eredménye szerint a kezelés megkezdése előtt emelkedett értéket 116 betegnél találtunk, ami a teljes betegcsoportunk 79,4%-a. A kezelés során az emelkedett CA 125 értékű betegcsoportból 81 betegnél a kezeléseket során a tumormarker szint folyamatosan csökkent és a hatodik kezelési ciklust követően normál értéket adott. Ezen csoport tagjai az úgynevezett optimális műtéten átesett betegekből kerültek ki.

A petefészekrák miatt első vonalbeli cytostaticus kemoterápiában részesült 146 betegünket két nagy csoportba oszthatjuk az adagolt gyógyszerek szerint. Az első csoportba a cyclophosphamid-cisplatin (CP) kezelésben részesült 119 beteg került, a második csoportba a taxol és platin származékot (TP) kapott 27 beteget soroltuk. Értekezésemben vizsgáltam, van-e különbség a kezelésre történő válaszadásban a két protokoll között. (22. táblázat) A terápia során észlelhető első eredmény a daganat megkisebbedése, remissiója.

A CP csoportba tartozó 119 betegünk közül teljes remissióba kerültek száma 42 (35,3 %), a részleges remissióba kerülteké 28 (23,5 %). A teljes és részleges reagálás összegét remissiók rátának nevezik, vagyis összesen 70 beteg reagált a kezelésre, a remissiók ráta 58,8 %. 14 beteg (11,8 %) állapota a kezelés során stabilizálódott. A folyamat progressióját 35 betegnél (29,4 %-ban) észleltük.

Első vonalbeli cytostaticus kezelésben részesült betegek kezelési eredményei

22.táblázat

	Platina alapú kezelések (CP ill.CAP)			Taxol tartalmú kezelések (TP)		
	Eset	%		Eset	%	
Teljes remissio	CR	42	35,3	13	48,1	
Részleges remissio	PR	28	23,5	6	22,2	
Stabil állapot	SD	14	11,8	3	11,2	
Progrediáló folyamat	PD	35	29,4	5	18,5	
Összesen		119	100%	27	100%	

A TP csoportba tartozó 27 betegünk közül teljes remissióba kerültek száma 13 (48,1 %), részleges remissió 6 (22,2 %). A remissiók ráta 70,3 %, tekintettel, hogy a kezelésünkre 19 beteg reagált. Változatlan állapotot 3 esetben (11,2 %) találtunk. A folyamat progressióját 5 betegnél (18,5%) észleltük.

A kezelés eredményei az alkalmazott protokollok szerint

23.táblázat

		CP kezelés				TP kezelés			
		Optimális műtét		Nem optimális műtét		Optimális műtét		Nem optimális műtét	
		Eset	%	Eset	%	Eset	%	Eset	%
Teljes remissio	CR	35	50,0	7	14,3	11	57,9	2	25,0
Részleges remissio	PR	22	31,4	6	12,2	4	21,1	2	25,0
Stabil állapot	SD	4	5,7	10	20,4	2	10,5	1	12,5
Progrediáló folyamat	PD	9	12,9	26	53,1	2	10,5	3	37,5
Összesen:		70	100%	49	100%	19	100%	8	100%

Vizsgálataimban (CP versus TP) a betegeket a műtét során visszamaradt daganat nagysága szerint is csoportosítottam (24. táblázat). Az első vonalbeli kezelésben részesült 146 betegünk közül 89 esetben történt optimális műtét, 57 esetben a visszamaradt tumor nagysága alapján a műtét nem volt optimálisnak tekinthető. A CP

kezelésben részesült 119 betegünk közül 70 esetben volt optimális műtét, a TP csoportba eső 27 betegünk közül 19 esetben sikerült optimálisan eltávolítani a daganatot. Mind a teljes remissióban, mind a részleges remissióban lényegesen jobb eredményeket kaptam a CP csoportban is és a TP csoportban is az optimális műtéten átesett betegeknel.

A kezelés eredményei a műtét során visszamaradt tumor nagysága szerint

24.táblázat

	Optimális műtét				Nem optimális műtét			
	CP		TP		CP		TP	
	Eset	%	Eset	%	Eset	%	Eset	%
Teljes remissio CR	35	50,0	11	57,9	7	14,3	2	25,0
Részleges remissio PR	22	31,4	4	21,1	6	12,2	2	25,0
Stabil állapot SD	4	5,7	2	10,5	10	20,4	1	12,5
Progrediáló folyamat PD	9	12,9	2	10,5	26	53,1	3	37,5
Összesen:	70	100%	19	100%	49	100%	8	100%

Vizsgáltuk a kezelés kapcsán jelentkező mellékhatásokat. A toxicitásra utaló adatokat a WHO által már korábban ismertetett táblázat alapján értékeltük.

Az első vonalbeli kezelés mellékhatásai

25.táblázat

	Súlyossági fokozat (Grade)				
	0	1	2	3	4
Csontvelőkárosodás	25	85	12	23	1
Hányinger	9	14	20	103	0
Szívkárosítás	129	11	2	3	1
Hajhullás	2	14	58	72	0

Kezelésünk során 12 alkalommal kellett transfúziót adnunk. A fehérvérsejtszám, illetve a thrombocytaszám csökkenése miatt 23 szériában történt dóziscsökkentés, illetve 6 alkalommal a kezelés postponálása. Több, mint száz esetben kezelést igénylő hányinger jelentkezett, azonban setronok alkalmazásával és a megfelelő infúziós

kezelésekkel a betegek folyadék- és electrolyt háztartása egyensúlyban volt tartható. A cardialis mellékhatások közül sinus tachycardia jelentkezett a leggyakrabban és mindössze egy esetben volt szükség ventricularis tachycardia miatt beavatkozásra. Betegink felénél teljes alopecia alakult ki, ez azonban reversibilisnek bizonyult. A kezeléssel kapcsolatba hozható fatális szövődemény a kezelések során nem alakult ki. A paclitaxel oldására alkalmazott cremoforral kapcsolatos anaphylaxiás shock összesen egy esetben jelentkezett és a megfelelő kezelésre a beteg állapota rendeződött.

Az elsődleges kezelést követően 29 betegnél történt másodszori műtét. Műtétet végeztünk azokban az esetekben, amikor az elsődleges műtét nem volt optimális, és esély volt rá, a tumormarker eredmények és az ultrahangvizsgálat remissiót igazoló lelete alapján, hogy a másodszori műtét kapcsán optimális állapotot sikerül létrehozni. Ez 14 esetben sikerült. Másodszori műtétre kerültek azon betegek is, akiknél a kezelést követően remissio alakult ki, majd az ellenőrzések kapcsán 100 IU/ml érték fölé emelkedő CA 125 értéket kaptunk, vagy képpalkotó eljárás a daganat kiújulását jelezte (26. táblázat)

Cytostaticus kezelésben részesült betegek másodszori műtéteinek megoszlása

26. táblázat

Műtéti típusok	Esetszám
Hysterectomia abdominalis+ adnexectomia+cseplesz resectio+ regionalis lymphadenectomia	1
Hysterectomia abdominalis+ adnexectomia+cseplesz resectio	13
Adnexectomia	4
Laparotomia -tumor redukció	6
Laparotomia -szövettani mintavétel	5
Összesen:	29

Az elsődleges kezelést követően gyakori a betegség kiújulása. Még a szövettanilag tumormentesnek tekintett csoportban is 40-60 % a kiújulás aránya. Nem optimális sebészeti beavatkozást követően gyakrabban jelentkezett recidiva, valamint az elsődleges cytostaticus kezelés elégtelensége is fokozhatja a kiújulás gyakoriságát. Az általunk kezelték közül 62 esetben, vagyis 42 %-ban találtunk daganatkiújulást 5-38 hónapon belül. Az ismételten jelentkező daganat felismerésében a havonta végzett CA 125 ellenőrzés és a rendszeresen alkalmazott szinkódolt ultrahangvizsgálat adott támpontot. A kiújult daganatok esetében vizsgáltuk az első kezelés típusát, és a rá adott választ. A platina alapú kezelésben részesültek két csoportra oszthatók. A platina érzékeny és a platina resistens csoportra. Az első csoportba tartoznak azok az esetek, ahol a platinakezelés óta eltelt idő több mint 6 hónap, a második csoportba kerülnek, akiknél a folyamat a platinakezelés alatt is progrediált, illetve a kezelés befejezését követő 6 hónapon belül jelent meg a daganat.

A második vonalbeli CP, illetve TP kezeléssel biztosított progressiómentes túlélés median értéke a következőképpen alakul: A CP csoportban 3 hónap, 2 és 25, a TP csoportban 5 hónap, 3 és 29 hónap közötti szélső értékekkel. A teljes túlélés az első csoportban 16 hónapos median értékkel jellemezhető (szélső értékek: 5-27 hónap), a második csoportban 21 hónapos median érték (6-48 hónap).

A második vonalbeli kezelések eredményei

27.táblázat

	Platina alapú kezelések (CP)		Taxol tartalmú kezelések (TP)	
	Eset	%	Eset	%
Teljes remissio	CR	2 8,6	4	10,2
Részleges remissio	PR	3 13,1	6	15,4
Stabil állapot	SD	12 52,2	20	51,3
Progrediáló folyamat	PD	6 26,2	9	23,1
Összesen		23 100%	39 100%	
Progressiómentes túlélés		3 hó (2-25)	5 hó (3-29)	
Túlélés		16 hó (5-27)	21 hó (6-48)	

Mindkét utóbbi terápiás eredmény értékelésénél figyelembe kell vennünk, hogy a beteg követés még nem fejeződött be. A betegek életminősége a daganat remissiójával vagy stabilizációjával párhuzamosan javult, az esetleges ascites képződésmegszűnt.

Vizsgáltuk a kezelés kapcsán jelentkező mellékhatásokat. A toxicitásra utaló adatokat a WHO által már korábban ismertetett táblázat alapján értékeltük.

A második vonalbeli kezelések mellékhatásai

28.táblázat

	Súlyossági fokozat (Grade)				
	0	1	2	3	4
Csontvelőkárosodás	10	15	31	6	0
Hányinger	3	11	16	31	1
Szívkárosítás	51	9	0	0	0
Hajhullás	4	11	14	33	0

Kezelésünk során 6 alkalommal kellett transfuziót adnunk. A fehérvérsejtszám, illetve a thrombocyta szám csökkenése miatt 8 szériában történt dóziscsökkentés, illetve 5 alkalommal a kezelés postponálása. Harmincegy esetben kezelést igénylő hányinger jelentkezett, azonban antiemeticumokkal és a megfelelő infúziós kezelésekkkel betegeink folyadék- és electrolytháztartása egyensúlyban volt tartható. A cardialis mellékhatások közül sinus tachycardia összesen 9 esetben jelentkezett. Betegink felében teljes alopecia alakult ki, ez azonban reversibilisnek bizonyult. A kezeléssel kapcsolatba hozható fatális szövődmény a kezelése során nem alakult ki.

3.4. A méhsarcoma cytostaticus kezelésének eredményei

A feldolgozásra került 29 cytostaticus kezelésben részesült betegünk átlagéletkora 53,6 év (22-77 között), a legfiatalabb és a legidősebb is endometrialis stromasarcomában szenvedett. A kezelésre került betegek stádiummegoszlása, a

stádiumok szerinti átlagéletkoruk, valamint a progressioig terjedő időszak a táblázatban látható.

A méhsarcoma stádiumbeosztása, betegeink stádiummegoszlása, átlagéletkoruk és a progressióig eltelt idő

29. táblázat

Stádiumbeosztás	saját eseteink	átlagéletkor	TTP
I Stádium a tumor a corpusra lokalizálódik	6	45,6 év	32,3 hó
II Stádium a daganat a corpus és a cervixet is érinti	10	59,0 év	19,3 hó
III Stádium a daganat túlterjed a méhen és a kismedencét érinti	11	53,7 év	15,7 hó
IV Stádium a daganat a kismedencén túl is megtalálható	2	50,3 év	43,5 hó
ÖSSZESEN	29	53,6 év	22,1 hó

A korai esetek száma, akár az endometriumcarcinomák esetében, nem a szűrés eredményességét jelzik, hanem a korai vérzések tüneteinek kellő értékelését. Mindkét IV. stádiumú betegünkönél pulmonális metastasist találtunk. A betegek átlagéletkorában nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes stádiumok között. Ez az eredmény az endometriumcarcinomában tapasztaltakhoz hasonló, de lényeges eltérést mutat a méhnyakrákos betegekhez képest, ahol a stádiumok előrehaladtával az átlagéletkor is nő.

A betegségre utaló jelek elemzése kapcsán az alábbiakat találtam. A hüvelyi vérzés a méhsarcoma mindhárom szövettani típusánál a leggyakoribb tünet volt (65%). Jellemző tünet volt még a kismedencei fájdalom (55%). A gyors növekedés következtében a megnagyobbodott méh elsősorban a leiomyosarcomára jellemző. A felismerést a bimanuális vizsgálaton kívül a képalkotó eljárások segítették.

Vizsgáltuk a betegek átlagéletkorát a szövettani szerkezet szerint. Az irodalmi adatoknak megfelelően endometrialis stromasarcoma esetében (45 év) és

leiomyosarcoma esetében (49,4 év) több mint 10 évvel volt alacsonyabb az átlagéletkor, mint a kevert mesodermalis tumorok esetén (62,3 év).

A recidívamentes időszakot a szövettani szerkezet szerint vizsgálva azt a leghosszabbnak leiomyosarcoma esetén találtuk (24,5 hó), ezt követi az endometrialis stromasarcomában (22,8 hó), majd a kevert mesodermalis sarcomában szenvedők (18,8 hó), a különbségek azonban nem szignifikánsak (P 0,82, P 0,59, P 0,45). Az első progressióig eltelt átlagos idő (median time to progression) mindhárom szövettípusra, és az összes stádiumra 22,1 hónapnak adódott. Betegeink közül 12 jelenleg is él, a három évre számított túlélés az összes stádiumra számítva 34,4 % volt. Ismételt recidíva miatt 5 betegnél kezdtünk második vonalbeli cytostaticus kezelést VIP protokollt (vepesid, ifosfamid+mesna és cisplatin) alkalmazva, egy betegünkönél agyi áttét miatt eredményes stereotaxiás sugársebészeti ellátás történt az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben.

Klinikánk méhsarcomás eseteinek fontosabb jellemzői**30.táblázat**

Szövetteni megoszlás	LMS	MMS	ESS	Összesen
	9 beteg	13 beteg	7 beteg	29 beteg
Tünetek				
Hüvelyi vérzés	5/9	8/13	6/7	19/29
Kismedencei fájdalom	6/9	4/13	5/7	15/29
Megnagyobbodott uterus	5/9	3/13	5/7	13/29
Sebészeti kezelés				
Hysterectomia et adnexectomia l.u.	8/9	11/13	7/7	26/29
Laparotomia tu.eltávolítás	1/9	2/13	0/7	3/29
Átlagéletkor	49,3 év	62,3 év	45 év	53,6 év
Progressióig eltelt idő	24,5 hó	18,8 hó	22,8 hó	22,1 hó

A terápia hatásosságát az elsődleges válaszadás megítélésével és a progressio kialakulásáig eltelt idő meghatározásával vizsgáltuk. A kezelésre történő válaszadást bimanuális vizsgálattal, szinkódolt ultrahangvizsgálat és szükség esetén CT alkalmazásával ítéltük meg.

A méhsarcomás esetek cytostaticus kezelési eredményei

31.táblázat

		Eset	%	TTP
Teljes remissio	CR	9/29	31.1 %	26,1 hó
Részleges remissio	PR	14/29	48.3 %	11,3 hó
Stabil állapot	SD	1/29	3.4 %	6,5 hó
Progrediáló folyamat	PD	5/29	17,2 %	4,4 hó*
Összesen		29 beteg	100 %	22,14 hó

*exitus letalisig eltelt idő

Teljes javulást (komplett remissiót) 9 betegben (31,1 %), részleges javulást (partialis remissiót) 14 betegben (48,3 %) értünk el. Egy betegünk állapota nem változott (3,4 %), öt betegnél (17,2 %) a folyamat progressióját észleltük a kezelés során. A remissio időtartamát a residuais daganat növekedéséig illetve új áttét jelentkezéséig vizsgáltuk. A teljes remissióba került 9 betegünknel 26,1 hónapos progressiomentes időszakot találtunk, részleges remissio esetén 11,3 hónapos, a stabilizálódott állapotú betegeknel 6,5 hónap volt recidívamentes. Progrediáló folyamat esetén átlagosan 4,4 hónap elteltével veszítettük el betegeinket. A progressiomentes időszakot vizsgáltuk a stádiummegoszlás valamint a szövettani szerkezet szerint is. A stádiumok alapján összehasonlított időszakok esetén a stádiumok előrehaladása szerint csökkent a progressiómentes időszak. Ez alól kivételt képez a IV. stádium, ahol a legmagasabb progressiomentes időszakot sikerült elérni. Mindkét betegnel a diagnosis idején tüdőáttét volt kimutatható a méhre lokalizálódó primaer sarcoma mellett. A méheltávolítást követő cytostaticus kezelés eredményeképpen mindkét betegünk pulmonalis folyamata tartós regressióba került átlagosan több mint 3,5 évre.

A gyógyszeres kezelés során a mellékhatásokat a WHO táblázat szerint értékeltük. Súlyos, 4-es fokozatú haematológiai eltérést 1 betegnél észleltünk, 3-as fokozatút 4 betegnél. Ezen esetekben G-CSF (granulocyta colonia stimuláló factor) adásával sikerült rendeznünk betegeink állapotát. A neutropeniás állapot nem szövődött egyetlen esetben sem septicus állapottal. Transzfúziót igénylő anaemia 7 esetben alakult ki. Hasonlóan négyes fokozatú eltérés öt beteg teljes alopeciáját jelentette. Az egyéb mellékhatások grade 1 illetve grade 2 fokozatúak voltak (31. táblázat).

Mellékhatások CYVADIC kezelés során

32. táblázat

	Súlyossági fokozat (Grade)				
	0	1	2	3	4
Csontvelőkárosodás	8	7	9	4	1
Hányinger	9	10	8	2	0
Szívkárosítás	16	8	5	0	0
Hajhullás	0	2	8	14	5

3.5. A recidiváló méhnyakrák cytostaticus kezelésének eredményei

Klinikánk onkológiai osztályán 1990 és 2001 között kezelésre került méhnyakrákos betegek közül több mint 500 esetben radikális méheltávolítást és regionalis nyirokcsomó eltávolítást (Wertheim-műtétet) végeztünk. Ezen betegeink a műtétet megelőzően üregi sugárkezelésben részesültek, majd a műtétet követően az operatív anyag szövettani vizsgálata alapján szükség esetén postoperatív üregi és távolbesugárzásban részesültek. A műtétet követően háromhavonta, majd a későbbiekben félévente rendszeresen ellenőriztük állapotukat. A vizsgálat colcoscopos és citológiai, valamint bimanuális vizsgálatból állt rutinszerűen. Amennyiben a betegnek panaszai voltak, vagy bármilyen kóros eltérés gyanúja merült fel, laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk, és képalkotó eljárások segítségével igyekeztünk kizárni, vagy igazolni a daganat kiújulását. Betegeink közül 19 esetben jelentkezett recidiva a műtétet követő 13 és 37 hónap közötti időben.. Ezek megerősítése színekódolt

ultrahangvizsgálattal, kimutatható eltérés esetén computertomographiával és/vagy mágneses rezonancia vizsgálat segítségével történt. CT vizsgálat elsősorban körülírt terimék kiterjedésének, illetve staging céljából, vagy vizeletfolyási zavarok kimutatásában nyújtott segítséget, míg az MR vizsgálat a nyirokcsomó áttétek megítélésben nyújtott hasznos információt.

Több országra terjedő multicentrikus vizsgálat résztvevőjeként 1995-től recidiváló méhnyakrákos betegeinknél, akiknél operatív és sugarterápiás kezelés már nem jött szóba, polikemoterápiás cytostaticus kezelést vezettünk be MIC protokoll alapján. A vizsgálatba 19 beteget válogattunk be, akiknek átlag életkora 49,8 év volt, stádium és életkori megoszlásuk pedig az alábbi volt (33. táblázat).

Recidiváló méhnyakrákos betegek stádium megoszlása és átlag életkora

33.táblázat

Stádium	Esetszám	Átlag életkor (év)
IB	2	42,5
IIA	6	50,5
IIB	10	53,1
IIIB	1	53,0
Összesen:	19	49,8

A szövettani lelet 15 esetben laphámrákot igazolt, melyből 12 nem elszarusodó, 3 elszarusodó laphámrák volt. Két esetben világossejtes, egy esetben pedig kissejtes rákot találtunk.

Megfelelő laboratóriumi kivizsgálást követően az egy napos MIC kezeléseket a protokoll szerint háromhetenként ismételtük, amennyiben a betegek vérképe ezt megengedte. Lehetőség szerint hat kezelési ciklust terveztünk, ezt két beteg kivételével maradéktalanul teljesítettük. A kezelés eredményességét és a progressióig eltelt időt a 34. táblázatban mutatjuk be.

Recidiváló méhnyakrákos betegek kezelési eredményei (MIC protokoll)

34. táblázat

	Esetszám	%
Teljes remissio	CR 3	15,8
Részleges remissio	PR 4	21,5
Stabil állapot	SD 4	21,5
Progrediáló folyamat	PD 8	42,2
Összesen	19	100%
Progressiómentes túlélés	11,6 hó (3-21 hó)	
Átlagos túlélés	17,9 hó (8-54 hó)	

A gyógyszeres kezelés során a mellékhatásokat a WHO táblázat szerint értékeltük. Az alkalmazott gyógyszereknek megfelelően a legsúlyosabb eltéréseket a csontvelő károsodásában találtuk. Súlyos fokú haematológiai eltérést 3 betegnél észleltünk, a neutropeniás állapot nem szövődött egyetlen esetben sem septicus állapottal. Transzfúziót igénylő anaemia 5 esetben alakult ki. Jelentős fokú hajhullást minden betegnél észleltünk, teljes alopeciát 4 betegben találtunk, ez azonban reversibilisnek bizonyult.

A MIC kezelés mellékhatásai

35. táblázat

	Súlyossági fokozat (Grade)				
	0	1	2	3	4
Csontvelőkárosodás	1	13	2	3	0
Hányinger	0	4	7	8	0
Vese toxicitas	12	4	3	0	0
Hajhullás	0	3	12	4	0

4. Megbeszélés

4.1. Hazai epidemiológiai adatok

A rosszindulatú daganatok morbiditását tekintve pontos adatok nem állnak rendelkezésünkre, megközelítőleg pontos adataink hazánkban csak a halálozás vonatkozásában vannak. A daganatos halálozásban Magyarország nagyon kedvezőtlen helyet foglal el (37). Hazánkban évente közel 15.000 nőt veszítünk el rosszindulatú daganatos betegségek következtében. A genitális eredetű tumorok mortalitása csak a 7-10. helyet foglalja el (37), azonban úgy ítéljük, módunk lenne ezeken az eredményeken javítani. A daganatos halálozást a prevencióval és a korai felismeréssel lehet megelőzni, korszerű szűrési rendszer felállításához azonban elengedhetetlenek a morbiditási adatok. Ennek tisztázására határoztuk el, hogy pontos felmérést készítsünk a hazai nőgyógyászati daganatos megbetegedések adatairól. A visszaérkezett közel három- és félezer kitöltött adatlap a hazai nőgyógyász társadalom egyetértését jelezte ezen fontos adatok megismerésében.

A felismerés szempontjából felmérésünk szerint a méhnyak elváltozásaiban a vezető szerep a citológiai vizsgálatoké, de a colposcopia aránya is jelentős. Felmérésünk adatai a szűrés jelentőségét bizonyítják a praeinvasív és a korai esetek időben történő felismerésében. A mai diagnosztikai lehetőségek ellenére is jelentős számban kerülnek felismerésre előrehaladott stádiumban levő méhnyakrákos beteg hazánkban. Ennek csak részben oka a beteg későn történő jelentkezése, ami egyébként is inkább az egészségügyi kultúra alacsony színvonalára semmint a beteg hanyagságára vezethető vissza. Sajnos, nem elhanyagolható a szakmailag elégtelen nőgyógyászati vizsgálatok száma sem.

Az életkori megoszlást vizsgálva, az in situ carcinomás betegek átlagéletkora Kasper 1970-ből származó közlése szerint 38 év volt (83). A korábbi hazai adatok 44,9 évet jeleznek (40, 41, 42, 113). Napjainkban a hazai átlagéletkor felmérésünk szerint 36,3 év. Az átlagéletkor a korai invazív esetekben is korábbra tolódott. Míg ez a korábbi hazai anyagban első stádiumban 46,9 év volt, jelenleg az IA 40,7, az IB esetében 47,5 év. A második stádiumban a 15 évvel ezelőtti 458 beteg átlagéletkora 50,6 év volt, napjainkban a IIA stádiumban 51,9, IIB esetében 55,4 év, tehát itt már kitolódott az

átlagéletkor. A harmadik stádiumú betegek átlagéletkora korábban 55,8 év volt, a jelenlegi 57,9, illetve IIIB esetében 56,3 év, itt tehát jelentős különbség nem észlelhető. A negyedik stádiumú betegek alacsony száma miatt érdemleges következtetést levonni nem lehet.

A fentieket áttekintve, véleményünk szerint a nőgyógyászati rákszűrést ki kell terjeszteni. Az új program kidolgozásakor a korábban meghatározó jelentőségű „cervix program” célkitűzésein túl kell lépni, és meg kell valósítani, hogy a szexuális élet megkezdését követően minden nő évente nőgyógyászati rákszűrésen vegyen részt. Ennek természetesen meg kell teremteni a személyi és tárgyi feltételeit is és meggyőző felvilágosító tevékenységet kell folytatni.

A méhnyakrák műtéti megoldása során a parametrium beszűrtségét a különböző anatómiai képletek egymástól független infiltrációját, a lymphogen terjedést és a regionalis nyirokcsomók érintettségét kell elemezni. Nelson több mint 20 éve leírta, hogy a klinikai stádium és a regionalis nyirokcsomók infiltrációja között szoros összefüggés mutatható ki (117, 132). Erre tekintettel erre, tartjuk feltétlenül indokoltnak a localisan kiterjedt folyamat (IA2-IIIB stádium) esetén kiterjesztett méheltávolítás és regionalis lymphadenectomia végzését. Anyagunkban IIIB stádium esetében radikális műtétet közel 30%-ban végeztek, ez feltűnő változást jelent a korábbiakhoz képest. A 70-es években ebben a stádiumban döntő többségben, 90 %-ban elsődleges sugárterápia történt, ma egyre növekvő gyakorisággal történik műtét. Ezt támasztják alá Friedberg adatai is, melyek szerint a 80-as évek végére a műtéten átesett betegek aránya 40 %-ra emelkedett (53).

Felmérésünk kapcsán cytostaticus kezelésre vonatkozó adatokat nem kaptunk, ez azt jelzi, hogy hazánkban méhnyakrák esetében a cytostaticus kezelés még nem alkalmazott eljárás. Ismerve azon prognosztikai tényezőket, melyek megléte esetén nagyobb az esély a recidivaképződésre, illetve a túlélési eredmények romlására (12, 18), vezettük be klinikánkon nemzetközi együttműködés keretében a rossz prognózisú méhnyakrákos betegek esetén az adjuváns cytostaticus kezeléseket.

Az utóbbi években a méhtestrák abszolút gyakorisága nőtt. A nőgyógyászati daganatok stádiumbeosztásának megváltoztatását több olyan tényező, prognosztikai faktor felismerése okozta, melyek döntően befolyásolják a betegek életkilátásait (28). A legjelentősebb változtatások az endometriumcarcinoma stádium beosztásában történtek,

elsősorban a korai esetekben. Jelentős szerepet kap a myometriuminfiltráció mértékének megítélése, így ez a típusú stádiumbeosztás kombinált sebészeti-patológiai. Ugyanakkor az invasio mértéke pontos összefüggést mutat a nyirokcsomómetastasisok kialakulásának valószínűségével, és ezáltal a méhtrákos betegek túlélésével (27). A daganat infiltrációja egyébként jól megítélhető hüvelyi ultrahangvizsgálattal (21, 22, 23).

A méhtrák gyógykezelésében a sebészi megoldás áll az első helyen, mind az irodalmi adatok alapján (138, XI), mind a jelenlegi felmérésünk szerint hazánkban is. Ugyanazon stádiumban lévő betegek gyógyulási arányát vizsgálva, a sebészi megoldás elmaradása mintegy 10-25 %-kal rontja a túlélés esélyeit (138). Közel kétszer akkora a recidivák előfordulásának gyakorisága, primaer irradiationban részesült méhtrákos betegeken, mint az operáltak körében (138). A hazai anyagot vizsgálva, az operált esetek 92,9 %-ában (742 betegen) egyszerű hysterectomia történt hasi úton, további 6 betegen hüvelyen keresztül. Az arány megfelel a nemzetközi gyakorlatnak, mivel a rizikótényezők ismerete birtokában a korai stádiumok esetén nem kell számolni pozitív nyirokcsomóeléttel, és a hazai anyag döntő része az első stádiumba tartozik. Igen fontosnak tartjuk azonban az ablaticitás elveinek betartását, egyszerű hysterectomia esetén is.

A petefészekrák gyógykezelésében a sebészi megoldás áll az első helyen, a hasi exploratio nemcsak a lehetséges tumor megkisebbitését szolgálja, hanem egyben a pontos stádiummeghatározás szempontjából is elengedhetetlen. (87, 137). Amennyiben képalkotó eljárásokkal felmerül nyirokcsomóáttét lehetősége, úgy a regionalis nyirokcsomók feltárása és eltávolítása is indokolt, így ezen betegek túlélése 15 %-kal javítható. (154) A petefészekrák sebészi kezelése speciális műtéti taktikát igényel. A daganat ugyanis cytostaticus gyógyszerekre is jól reagál, kezelése ezért kombinált. Így kivételt jelent az onkológiai sebészet azon alapelve alól, mely szerint a daganatot egészében, távol az épből kell eltávolítani. Amennyiben a situatio olyan, a műtéti kezelésben helye van a sejtcsökkentő, daganatkisebbitő műtéteknek is (87).

A daganatok gyógyszeres kezelése kezdetben csak palliatív eredményeket és szerény túlélést hozott. A petefészek rosszindulatú daganatainak kezelésében a platina bázisú kombinációk jelentették a '80-as évek elején az első komoly áttörést. Az utóbbi években a platina alapú vegyületek mellett a taxan származékok is részévé váltak a

választandó első vagy második vonalbeli kezelésnek. Hazánkban a postoperatív cytostaticus kezelés felmérésünk szerint és az irodalmi közlések alapján (34, 70, 71, 88, 89) is döntően platina alapú kombinációkkal történik. 1995 óta hazánkban is hozzáférhető az utóbbi évek új gyógyszere, a paclitaxel (Taxol). Kezdetben másodvonalbeli kezelésként lehetett alkalmazni, majd egy nagy amerikai tanulmány hatására, ahol a CP kombináció hatását vetették össze a TP kezeléssel, lehetőség nyílt első vonalbeli kezelésre is (105). A hazai nőgyógyászati-onkológiai centrumok által is megkezdett Taxol-tartalmú kombinációs kezelésekből munkacsoportunk is részt vett, ezek eredményei jelenleg feldolgozás alatt állnak, a hatásosságra vonatkozó számításainkat azonban értekezésünkben is tárgyaljuk.

4.2. Az ultrahangvizsgálatok szerepe

Az endometriumcarcinoma prognózisát befolyásoló faktorok között a myometrialis invasio mélységének és a szövettani differenciáltság mértékének (grading) meghatározó szerepe van. Egyértelmű összefüggést mutat a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomóáttétek gyakoriságával és az 5 éves túléléssel (27-39). 50 %-ot meghaladó myometriuminfiltráció esetén 46 %-ban találtak kismedencei és 18 %-ban paraaorticus nyirokcsomó metastasisokat (27). Olyan alacsonyán differenciált daganatok esetén, ahol a myometriuminfiltráció több, mint 50 %, az 5 éves túlélés nem éri el a 60 %-ot. Jól differenciált daganatok és 50 % alatti myometriuminfiltráció esetén, amikor a folyamat a cervixre még nem terjed, az 5 éves túlélés csaknem 100 % (10,39). A hatékony onkológiai kezelés megtervezéséhez a „grading” ismerete mellett reális elvárás a myometrialis érintettség kielégítő diagnosztikus pontossággal történő praeoperatív előjelzése.

Az ultrahangvizsgálat mint relatíve olcsó, jól hozzáférhető, sugárbiológiai terhelést nem okozó képalkotó eljárás, kedvező lehetőséget kínál a műtétet megelőző stádiumbesorolásra. A transvaginalis vizsgálati mód számos előnyt hordoz a transabdominalis technikával szemben. A belső nemi szervek közelebről, zavaró köztes rétegek nélkül vizsgálhatók a hüvelyboltozaton át. A vizsgálószonda ultrahang frekvenciája magasabb, így jobb felbontású, részletgazdagabb kép nyerhető, amely kedvezőbb feltételeket biztosít az endometrium-myometrium határ és a cervix

szerkezetének megítéléséhez. Bár a transvaginalis technika diagnosztikus hatékonysága egyértelműen jobb, bizonyos esetekben (extrém nagy uterus) a hasi vizsgálattal történő kombináció további információkkal szolgál, mivel teljesebb áttekintést kínál az egész kismedencéről (26).

Saját vizsgálataink eredményei jól összehasonlíthatók a korábbi, azonos szempontok alapján végzett tanulmányok eredményeivel, amelyek a metodika diagnosztikus pontosságát (specifitását, sensitivitását) 78-92 %-ban határozták meg (30, 60, 126, 127). Tapasztalataink szerint különösen nehéz az infiltráció mértékének meghatározását azon esetekben, ahol az uterus nagy és myomagöbök által torzított volt. Hasonló tapasztalatokról számolt be Cacciatore (21), Gordon (60) és Karlsson (81) is. Két esetben becsültük túl a myometrialis invasio mértékét. Egyik esetben myomás uterust, a másik esetben a myometriumból éles elhatárolódást nem mutató endometriumrajzolatot találtunk. Hasonló endometriumrajzolat mellett egy esetben alábecsültük a myometrialis érintettség mértékét. Érdeemes hangsúlyozni, hogy myomagöb(ök) egyidejű jelenléte és szabálytalan elhatárolódást mutató endometriumrajzolat mellett az infiltráció kiterjedésének meghatározása kevésbé pontos lehet.

További három esetben, amikor ugyancsak alábecsültük a folyamat kiterjedését, endocervicalis mirigyekbe terjedő tumorinvasiót (II/A stádiumot) állapítottunk meg a szövettani feldolgozás során. A fennmaradó hét esetben (stádium II/B-III/A) a cervicalis érintettség meghatározása helyes volt. Osmers és mtsai, akik 5 MHz-es transducert használtak, II/A és II/B stádium mellett 14 esetből 4 alkalommal becsülték alá a cervicalis kiterjedést (126). Artner és mtsai 6.5 MHz-es szondával vizsgálták és 9 cervicalis érintettségéből 3 álnegatív esetük volt, melyek mindegyike II/A stádiumba tartozott (3). Karlsson és mtsai 7 MHz-es transducerrel végzett vizsgálataik során 6 esetben találtak cervicalis kiterjedést, melyet a szövettani vizsgálat minden esetben igazolt. Álpozitív vagy álnegatív esetük nem volt (82). A fenti tapasztalatok alapján feltételezhető, hogy a cervixérintettség megítélésekor a magasabb frekvenciájú vizsgálószonda által biztosított jobb felbontóképesség előnyt jelenthet és nyilvánvalóan pontosabb megítélés remélhető akkor, ha a cervicalis ráterjedés a mikroszkópikus szintet meghaladja.

A szövettani feldolgozás során 50 %-ot meghaladó myometriuminfiltráció esetén 23/30 arányban (76 %), míg 50 % alatti myometriuminfiltráció esetén 9/22 (41 %) arányban találtunk alacsonyan (G3) és mérsékeltén (G2) differenciált carcinomát. Cagnazzo és mtsai 50 % feletti myometrialis invasio esetén 57 %-ban, míg 50 % alatt 47 %-ban találtak mérsékelt és alacsony szöveti differenciálódást (23). Ezen megfigyelések értelmezése nagy valószínűséggel nem egyszerűsíthető le azon ismert megállapításra, hogy minél alacsonyabban differenciált egy daganat, annál gyorsabb terjedése valószínűsíthető (10). Saját anyagunkban sem találtunk minden 50 %-ot meghaladó myometriuminfiltráció esetén alacsony vagy mérsékelt szöveti differenciálódást. A tumor biológiai viselkedése határozhatja meg a vézészavar jelentkezésének időpontját. A postoperatív „grading” és „staging” során azt a helyzetet állapítjuk meg, amely mellett a panaszok megjelentek, illetve az elváltozás felismerésre került. Osmer's és munkatársainak legutóbbi közleménye 83, tüneteket okozó illetve nem okozó endometriumcarcinomában szenvedő betegnél hasonlította össze a praeoperatív ultrahangvizsgálat tapasztalatait a műtétet követő szövettani vizsgálat eredményeivel (127). A tünetmentes csoportba tartozó betegeknél 45 %-ban fordult elő jól differenciált (G1) carcinoma, míg vézészavar esetén ennek aránya 18 % volt. Az asymptomás csoportban 81 %-ban találtak I/A-I/B stádiumot, míg atípusos vérzés esetén ezen stádiumok aránya csak 45 % volt. Lehet, hogy a megfelelő protokoll alapján végzett ultrahangvizsgálatok lehetőséget nyújtanak az endometriumcarcinoma biológiai viselkedésének tanulmányozására is.

Az utóbbi évtizedben egyéb diagnosztikai képalkotó eljárások is alkalmazásra kerültek az endometriumcarcinoma praeoperatív stádiumbesorolására, továbbá vizsgálták a tumormarkerek diagnosztikus értékét is az 50 %-ot meghaladó myometrialis invasio előjelzésében (14, 120,). A hysterographia nem szolgáltat kellő információt az elváltozás myometrialis kiterjedéséről és a tumorsejtek szóródásának veszélyét hordozza magában(161). Ugyanezen ok miatt szorult háttérbe az intrauterin ultrahangvizsgálat is, bár diagnosztikus pontossága Obata és mtsai szerint eléri a 81 %-ot (120). Hirai és mtsai angio-computertomográfias vizsgálatokat végeztek 87 endometriumcarcinomában szenvedő betegnél, és kedvezőnek találták a myometrialis kiterjedés mértékének megítélését, ha a kontrasztanyagbevitel intraarteriálisan történt. Intravenás bevitel esetén a megítélhetőség lényegesen rosszabb volt (74).

Összehasonlító vizsgálatok során a computertomográfiánál hatékonyabbnak találták az endometriumcarcinoma kiterjedésének megítélésében a mágneses rezonancia vizsgálatot (185). Az endometrium magas intenzitású jel formájában rajzolódik ki az MRI felvételen és kiterjedése a myometrium felé pontosan meghatározható. Amennyiben a myometrium-endometrium határfelület intakt, egy alacsony intenzitású sáv azonosítható közvetlenül a nyálkahártya alatt. Ugyanezen terület az ultrahangvizsgálat során hypoechogen udvar formájában jelenik meg az endometrium-myometrium határon. A kapcsolódási terület felbomlása mindkét vizsgáló módszerrel a myometrialis invasio jeleként értékelhető (23). Az MR diagnosztikai pontossága a myometriumérintettség meghatározásában 83-87 %-os, ami gyakorlatilag megegyezik a transvaginalis ultrahangvizsgálat teljesítőképességével (23, 185). Ugyanakkor az MR drága, időigényesebb, több contraindicációval rendelkezik és az ultrahang technikánál lényegesen kevesebb helyen rendelkezésre álló vizsgáló módszer. A differenciál diagnosztikában azonban jelentős szerepet játszik.

Méhsarcomák esetében tipikus ultrahangeltéréseket egyértelműen nem lehet bizonyítani. Vizsgálataink szerint a méh üregének deformitása, a myometrium echogenitásának változása látható a legtöbb esetben. Hasonló eredményekről számoltak be mások is (24). Jóindulató daganatokkal összehasonlításban történt áramlásvizsgálataink eredményeinek megfelelnek Kurjak adatai is (92), melyek szerint a tumoron belüli resistencia indexek szignifikánsan alacsonyabbak, mint leiomyomák esetén. Sarcoma esetén az $RI\ 0,37\pm 0,03$, myoma esetén $RI\ 0,54\pm 0,08$. A jóindulatú és rosszindulatú tumorok közötti resistenciaindex határt 0,04-ben adtuk meg. Eredményeinket ugyancsak alátámasztja Tepper (172) aki a tumoron belüli ereken mért resistencia indexet $RI\ 0,28\pm 0,01$ -nek találta high grade endometrialis stromasarcomában, míg ugyanez low grade endometrialis stromasarcoma esetén $RI\ 0,52\pm 0,01$ volt.

Az uterussarcomák változatos szöveti eredete, a sejttypia eltérő mértéke és a daganatok különböző mitoticus aktivitása jelentősen befolyásolhatja a színes Doppler vizsgálattal kimutatható ereződési és véráramlási jellegzetességeket. Talán ez is magyarázhatja a korábbi vizsgálatok részben egybehangzó, részben ellentmondó eredményeit. A nagy méret és a társuló másodlagos degeneratio leiomyomákban is

okozhat a sarcomákban észleltekhez igen hasonló vascularis változásokat. A hatékony praeoperatív elkülönítéshez a kétdimenziós, valamint a színes és a pulzus Doppler ultrahangvizsgálattal nyerhető összes adat (morphologia, méret, érszerkezet, Doppler értékek) együttes megítélése szükséges. A színes Doppler vizsgálat minden korcsoportban jelentős segítség a méhtestdaganatok dignitásának megítéléséhez, de érzékenysége kifejezettebb a sarcomák kialakulása szempontjából magasabb kockázatú postmenopausában. Saját anyagunk alapján úgy ítéljük, a méhsarcomák esetében a színekódolt ultrahangvizsgálatnak elsődleges szerepe van a műtét előtt, nemcsak a dignitás, hanem a stádium meghatározásában.

4.3. A petefészekrák kezelésének megbeszélése

A Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség (FIGO) rendszeresen áttekinti a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok kezelési eredményeit. A kezelt petefészekrák túlélési eredményei a legfrissebb adatok szerint, amelyek az 1993-95 között kezelt 3409 beteg adatairól számolnak be, 48,4%-s ötéves túlélést mutatnak az összes stádiumra vonatkozóan. A korábbi eredményekhez képest (1990-92) közel 7 %-os javulás mérhető le. Még jobbak az eredmények a 80-as évekhez képest, így pontosan megítélhető az egyre hatásosabb cytostaticus szerek bevezetésével történő javulás. Az eredmények javítása a hazai nőgyógyász társadalom egyik időszakos feladata. A magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium 2000 decemberében foglalkozott a petefészekrákos betegek kezelésével, és irányelveket fogalmazott meg, melyek betartása esetén a túlélés javulása várható (167).

A rosszindulatú daganatos betegek sorsa az idejében történő felismeréstől függ. Különösen igaz ez a megállapítás a petefészek rosszindulatú daganataira, hiszen a korai esetek megfelelő kezelése esetén jó eredményben reménykedhetünk, ugyanakkor az előrehaladott stádiumú betegek kezelésével elkeserítőek a tapasztalatok. A felismerés szempontjából felmérésünk szerint hazánkban jelenleg a vezető szerep a bimanuális és az ultrahangvizsgálaté. A bimanuális vizsgálat kapcsán talált kismencedei daganatok ultrahangvizsgálata elengedhetetlen, és tapasztalataink szerint ma már a színekódolt (color Doppler) készülékek a folyamat várható jóindulatúságát, illetve rosszindulatúságát is nagy találati biztonsággal képesek előre jelezni (XX). Ezért

nagyon fontos, hogy petefészekdaganat gyanúja esetén a beteg további vizsgálata olyan centrumban történjék, ahol rendelkezésre állnak a megfelelő lehetőségek. Véleményünk szerint a transvaginalis color Doppler technika alkalmazásával lehetőség nyílik a petefészkek részletes morfológiai áttekintése mellett az intraovariális ereződés, érelszlás és véráramlás vizsgálatára, valamint a haemodinamikai változások nyomonkövetésére (XX).

Vizsgálataink szerint a gyanú megerősítéséhez nagy segítséget nyújthat a tumormarkerek alkalmazása. A hámeredetű petefészekrák esetén a CA 125 tumormarker vizsgálata bizonyult a leghasznosabbnak. Diagnosztikai értékéről azonban tudni kell, hogy korai stádium esetén 50-60 %-ban, előrehaladott stádium esetén 80 %-ban mutat eltérést (147). A CA 125 egyéb megbetegedésekben (hashártya-, hasnyálmirigy-, krónikus májgyulladás, endometriosis, stb.) is emelkedett lehet. A többi vizsgálati eljárás kiegészítőjeként azonban hasznos lehet a diagnosis felállításához. Úgy találtuk, hogy akkor hasznos a betegek utánkövetésében, ha a kezelés előtti értékek magasak voltak. Jelenleg több új, a petefészekrákra jellemző daganatjelző is klinikai kipróbálás alatt áll, remélve, hogy esetleg együtt alkalmazva őket, növelhető a tumormarker-vizsgálat specificitása és szenzitivitása.

A petefészekrák magas halálozási aránynak egyik fő oka, hogy a betegség későn kerül felismerésre. A petefészekrákok 70%-át előrehaladott (III-IV) stádiumban diagnosztizálják, prognózisuk ezért is rossz.

A másik ok, hogy a betegség nemcsak a petefészkek, hanem a hasüreg betegsége, ami azt jelenti, hogy korán ad áttétet a hasi szervekbe, cseplesz- máj- bél- peritoneum-metastasis illetve ascites jelenik meg, benne tumorsejtekkel. Így az elsődleges kezelést követően gyakori a betegség kiújulása, még a szövettanilag is tumormentesnek tekintett csoportban is 40-60% a kiújulás aránya. Ezt elősegítheti a nem optimalis sebészeti beavatkozás, illetve az insufficiens adjuváns cytostaticus kezelés (100, 111). Vizsgált anyagunkban is megerősítettük, hogy nagyon lényeges az első műtét kiterjedése, mivel a visszamaradt tumor nagysága az egyetlen olyan prognosztikai faktor amit érdemben befolyásolni tudunk. Ugyanilyen fontos az elsővonalbeli kemoterápia megfelelő beállítása. Mindezen feltételek a centrumokban történő ellátás során válhatnak elérhetővé.

Az előrehaladott petefészekrákos betegek gyógyulásában a platina tartalmú terápiás protokollok alkalmazása lényeges javulást eredményezett. Klinikánkon 119 beteg részesült CAP, illetve CP kezelésben. Kezdetben a nemzetközi irodalmi adatokban közölt eredmények alapján CAP kezeléseket végeztünk. Omura és munkatársai (125) közleményükben az amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Munkacsoport eredményeiről számolnak be, melyben CAP és CP kezeléssel végzett vizsgálatok adatait hasonlítják össze. Ennek során sem a remissio mértékében, sem a progressiómentes időszak hosszában, sem pedig a túlélésben nem találtak különbséget a két csoportban, a mellékhatások súlyossága és gyakorisága is csaknem azonos volt. Az olasz onkológiai munkacsoport (64) is hasonló eredményeket közölt, megjegyezve, hogy a CAP kezelés csontvelőre gyakorolt hatása súlyosabbnak bizonyult. Figyelembe véve, hogy az adriamycin cardiotoxicus hatása ismert, ugyanakkor a CP kezelés eredményei nem rosszabbak, klinikánkon is áttértünk a CAP kezeléssel a CP kezelésre. Petefészekrákos betegeink egyharmada részesült (32 %) cyclophosphamid-adriamycin-cisplatin (CAP), és kétharmaduk (68 %) cyclophosphamid-cisplatin (CP) első vonalú kezelésben. A kezelési eredményeket egy csoportban kezeltük. A kezelés során 119 betegünkönél közel 60 %-os remissiókat sikerült elérnünk, teljes remissióba 42 betegünk (35,3 %), részleges remissióba 28 betegünk (23,5 %) került. 35 betegnél (29,4 %) a kezelés ellenére is progressio alakult ki.

Pfleiderer (137) 21 tanulmányt összesítő vizsgálata szerint cisplatin alapú kombinált kezelésekre 764 harmadik-negyedik stádiumú petefészekrákos beteg 69 %-a reagált, és 44 %-ának a daganata klinikailag teljes remissióba került. A median túlélési idő átlaga 20,6 hónap volt. Az eredmények azt mutatják, hogy cisplatin alapú kombinációs kezelésekkal lényegesen jobb eredmények érhetők el. Különösen szembetűnő a klinikailag teljes remissióba kerülő betegek száma, főként akkor, ha ez szövettani vizsgálatokkal is megerősíthető, ami a hosszú idejű túlélés legfontosabb előfeltétele.

A cisplatin alapú kezelésekkal elérhető magas remissió arány az eredményes terápia kezdetét jelenti csupán. A hatékonyság megítélésében a remissio időtartamának és a túlélésnek nagyobb a jelentősége. A megnövekedett remissió periódus és túlélés ellenére a hosszú távú eredmények nem kielégítőek, kevésbé tartósak. Még a szövettanilag igazolt teljes remissio sem eredményez minden esetben hosszabb túlélést.

Neijt (114, 115) komplett patológiai remissiók 40 %-ában figyelt meg két éven belüli kiújulást. A cytostaticus gyógyszerek hatékonyságának megítélésére manapság a legfontosabb kritériumnak a hosszú idejű túlélést tartják. Ennek előfeltétele a teljes remissiók számának a növekedése, és a tumormentesség konszolidálása recidívák megelőzésére, illetőleg előfordulásának csökkentésére (20). Ehrlich (48) 1983-ban elsőként közölte a cyclophosphamid-adriamycin-cisplatin (CAP) kombinációk nagy hatékonyságát, 45 %-os teljes és 25 %-os remissióval. Azóta sokan számoltak be a CAP terápiával elért eredményekről az előrehaladott petefészekrák kezelésében. A platina készítmények hazai forgalomba kerülése óta több hazai munkacsoport számolt be eredményeikről (34, 71, 88, 89).

Ha az értekezésemben ismertetett kezelési eredményeket korábbi közlemények adataival akarjuk összevetni, akkor számos problémával kerülünk szembe. Sok szempont azóta megváltozott, vagy ma újabbakat veszünk figyelembe. A remissió arányokban közölt különbségek abból is eredhetnek, hogy a korábbi közlésekben nem választották külön a betegcsoportokat a residualis tumor méretének megfelelően. Eredményeink alapján bizonyítottuk, hogy a visszamaradt daganat nagysága az egyik legjelentősebb prognosztikai tényező. Adatainkat összehasonlítva az erre vonatkozó korábbi közlemények adataival teljes azonosságot találtunk. (76, 87, 100, 111). Tekintettel erre mind a hazai petefészekrákos betegek ellátását vizsgáló felmérésünkben, mind saját anyagunkban különválasztottuk a betegeket a visszamaradt daganat nagysága alapján. Itt kívánom kiemelni, hogy amíg országos felmérésünk szerint a műtétek 40 %-a volt optimális, addig ez az arány a klinikánkon 60 %-nak bizonyult.

Kezelési eredményeinket a visszamaradt tumor nagysága szerint vizsgálva azt találjuk, hogy CP kezelésben részesült 42 betegünk közül 35 optimális műtéten esett keresztül, míg a nem optimális csoportba 7 beteg került. A részleges remissióba került 28 beteg e szerinti megoszlása 22/6. Az eredmények azt jelentik, hogy míg a megfelelő sebészeti kezelésen átesett betegeknél a remissió aránya 81,4 %, addig a nem optimális csoportban ez csak 26,5 %. Míg az első csoportban a kezelés ellenére 9 betegnél progrediált a folyamat, ami 12,9 %-ot jelent, addig a második csoportban 26 betegnél (53,1 %). Ez az eredmény is aláhúzza, hogy a petefészekrákban szenvedő betegek sorsát meghatározza, hogy hol történik az elsődleges ellátás.

A paclitaxel egy új daganatellenes szer, mely kezdetben második vonalbeli kezelésként került alkalmazásra. A GOG (Gynecologic Oncology Group) 111-es tanulmánya eredményeinek publikálását követően azonban új irányvonal jelent meg az eddig alkalmazott első vonalú kezeléssel szemben (103). Az új kombinációban a cisplatin (75 mg/m^2) paclitaxellel (Taxol 135 mg/m^2) egészítették ki. Ez a kombináció jelentősen növelte a betegségmentes remissiót és az átlagos túlélést. Az ezt követően elvégzett átfogó tanulmány a GOG 111-es eredményeit megerősítette (43). A kezdeti eredményeken felbuzdulva több nagy tanulmány vizsgálta a Carboplatin és Paclitaxel kombinációt összehasonlítva a Cisplatin Paclitaxel kombinációval. Azt tapasztalták, hogy a korábban alkalmazott terapiákhoz képest jelentősen nőtt a betegségmentes intervallum és az átlagos túlélés. A Carboplatin-Paclitaxel esetében a betegségmentes periodus 69-75 hétre nőtt, míg a Cisplatin -Paclitaxel kezelés esetében ez az idő 71-73 hét volt a két tanulmány adatai szerint, az egyéves túlélés pedig 91 illetve 92 %-ra növekedett (128, 130). Több kísérlet történt annak tisztázására, hogy a Cisplatin-Paclitaxel kezelés terapiás indexét az adagolás időtartamának csökkentése növeli-e. Ezek a próbálkozások azonban nem hozták meg a várt eredményt, ellenben a Cisplatin mellékhatásainak (neutropenia, thrombocytopenia, neurotoxicitas, myalgia/arthralgia, diarrhoea, constipatio) előfordulását jelentősen megemelték. A cisplatin felcserélése carboplatinra jelentősen csökkentette a cisplatin által okozott nem kívánt mellékhatások előfordulását. A német-osztrák AGO tanulmányban a mellékhatások előfordulását és súlyosságát tovább csökkentették corticosteroidok és hisztamin receptor antagonisták adásával, amelyeket a paclitaxel adagolása előtt javasoltak infundálni (43). Amikor a várható prognosis rosszabb, illetve az általános állapot gyengébb, akkor a mellékhatások csökkentése érdekében a carboplatin (AUC 5-6 séma szerinti adagolás) és a paclitaxel (175 mg/m^2) adagolása kedvezőbb alternatívának tűnik és napjainkra ez a kezelés vált az úgynevezett „gold standard” kezeléssé (106).

A petefészekrák gyógyításában világszerte elfogadott és kutatásokkal alátámasztott kezelési forma a paclitaxel-hatóanyagú kezelés. Az első vonalú paclitaxel hatóanyagú kezelés jelentősen növeli a gyógyulás esélyét és 50 %-kal növeli a túlélési időt. Irodalmi adatok több ezer betegen elvégzett vizsgálat alapján azt bizonyították, hogy a korábbi 31 %-hoz képest az első vonalú paclitaxel hatóanyagú kezelésben részesült betegek 51 %-ban a daganat teljes megszűnése figyelhető meg. Emellett a

hagyományos kezelési módszerek esetén tapasztalt 65-70 % javulási (remissió) arány 78-80 %-ra, az átlagos túlélési idő 25 hónapról 35 hónapra emelkedett. Az első vonalú kezelés lényegesen költséghatékonyabb is, mert kevesebb gyógyszer kell a betegnek, valamint kisebb a betegség kiújulásának utólagos kezelésére fordított összeg, mivel a kiújulás 12 hónap helyett átlagosan 16 hónap múlva következhet be. A hagyományos kezelések tapasztalatai azt mutatják, hogy átlagosan a betegek 31 %-ában teljes a gyógyulás. Az első vonalú paclitaxel hatóanyagú kezelés esetén a teljes felépülés esélye 51 %-ra, az 5 évnél hosszabb túlélésé pedig 70 %-ra növekszik. Az új, első vonalú paclitaxel hatóanyagú kezelés tehát nemcsak költséghatékony módszer, hanem jelentősen meghosszabbítja a betegek életét, és megnövelheti a teljes gyógyulás esélyét.

A nemzetközi tapasztalatok birtokában került bevezetésre az első vonalú taxán tartalmú kezelés a Magyarországon diagnosztizált petefészekrákos betegek esetében is, remélve hogy az eddiginél jelentősen hatékonyabb eredményeket biztosíthat. Hazánkban a 90-es évek végétől van lehetőség taxolt első vonalbeli kezelésként alkalmazni a petefészekrákos betegek kezelésében. Klinikánkon kezdetben 135 mg/m² dózisban, carboplatinval kombinálva, három órás infusio formájában alkalmaztuk, összesen 27 beteg esetében. A kezelése során elvélve talákoztunk súlyos, a kezelés felfüggesztését szükségessé tevő mellékhatásokkal. Az észlelt egyéb szövődmények között elsősorban a vérképzőszervi szövődmények kialakulása érdemel említést.

A kezelés hatékonysága szempontjából értékelt betegeink több mint kétharmada (69 %) előrehaladott stádiumú volt. Az alkalmazott kezelésre adott válasz szerint teljes remissióba 13 betegünk (48,1 %), részleges remissióba 6 betegünk (22,2 %) került. Összesen tehát 19 beteg reagált jól a kezelésre, a remissióráta 70,3 %. Három esetben nem észleltünk (11,2 %) változást, 5 betegnél (18,5 %) a folyamat progressióját tapasztaltuk.

Ezen kezdeti eredmények, amelyek úgy születtek, hogy a petefészekdaganatok kezelésében Magyarországon első vonalbeli kezelésként bevezetésre kerülő taxol-alapú kombinált kemoterapiás kezelés eredményeit vizsgáltuk, részét képezik négy magyarországi kemoterapiás centrum közösen közölt eredményeinek. A centrumok eredményei között lényeges eltérést nem találtunk az összesen 67 beteg adatainak retrospectív elemzése során. Eredményeink megfeleltek a nemzetközi közlések adatainak. Ezekben különböző dózisban és adagolási időben történő alkalmazási

módokat hasonlítottak össze (44, 139) . A két legelfogadottabb dózis 135 mg/m², illetve 175 mg/m². A két csoportban a válaszadási arány 18 %, illetve 14 % volt, ami statisztikailag nem szignifikáns (p=0,28) (44). A kezelési időket is vizsgálták, és azt találták, hogy akár három órás, akár huszonnégy órás időtartamú volt az infúzió beadása, nem találtak közöttük statisztikai eltérést (15 %, illetve 17 %, p=0,50). A tumor progressióig eltelt idő hossza azonban különbözött a dózisok függvényében, mégpedig a magasabb dózis javára (4,2 hónap, illetve 3,1 hónap, p=0,03). Az alkalmazási idők összehasonlításakor a progressióig eltelt idő három órás infusio esetén hosszabb volt, de a különbség nem volt szignifikáns (4,0 hónap, illetve 3,7 hónap). Az átlagos túlélési idő a 175 mg/m² csoportban 11,6 hónap, a 135 mg/m² csoportban 11,0 hónap volt (p=0,92). A háromórás infúziók esetén 11,7 hónap, míg 24 órás infúziók esetében 11,2 hónapos átlagos túlélési időt találtak (p=0,91) Hasonló eredményeket találtak más szerzők is (44, 139, 150, 162). A GOG vizsgálat során a taxol első vonalbeli kezelésként 135 mg/m² dózisban 24 órás infúziós kezelés formájában 75 mg/m² cisplatinnal kombinálva alkalmazták (103)). A vizsgálatokba 400 harmadik és negyedik stádiumú petefészekrákos beteget vontak be, az eredményeket CP kezeléssel hasonlították össze. A taxol csoportban hosszabb volt a betegség kiújulásáig eltelt idő (16,6 hónap, 13 hónappal szemben), és közel egy évvel hosszabb átlagos túlélési időt regisztráltak, mint a CP csoportban.

Saját beteganyagunkban összehasonlítva a CP és TP kezelések hatásosságát, azt találtuk, hogy első vonali kezelésként a CP csoport 58,8 %-os remissziós rátájával szemben a TP kezelés kapcsán 70,3 %-os remissziós rátát figyelhettünk meg. A döntő különbség a két csoportban a teljes remisszióba került betegek között adódik, ami a túlélés szempontjából igen jelentős előny a TP kezelésben részesült betegek részére.

A visszamaradt daganat nagyságát több szerző is lényeges kórjóslati tényezőnek tartja (71, 76, 100, 111). Minimális residualis tumor esetében a kemoterápia módszerétől függetlenül a betegek 60-70 %-ában tapasztaltak remissziót, míg a 2 cm-nél nagyobb maradék daganattal rendelkező betegek mindössze 11 %-ában. Mindezek figyelembe vételével vizsgáltuk a kezelési eredményeket a TP csoportban is, a visszamaradt tumor nagysága szerint. A 23-as és a 24-es táblázatom adatai alapján a teljes remisszióba került 13 betegünk közül 11 esetben (57,9 %) optimális műtét történt, míg nem optimális műtét esetén csak két beteg reagált jól (25 %). A részleges remisszióba

került 6 betegből 4-nél (21,1 %) volt optimális műtét, a nem optimális csoportba 2 beteg (25 %) került. Változatlan állapotot találtunk az első csoportban két betegnél (10,5 %), második csoportban 1 betegnél (12,5 %). A kezelés ellenére progrediált a folyamat, 2 betegnél 10,5 %, illetve 3 betegnél 37,5 %. Az első vonalbeli taxol tartalmú kezelés mindössze 27 betegünkénél volt lehetséges a tanulmány lezárásáig. Az alacsony számok megkérdőjelezzik a százalékos értékelést. A tendencia azonban ezen betegcsoportban is jól megfigyelhető. E szerint az optimális műtéten átesett betegek körében a cytostaticus kezelésre lényegesen jobb eredmények adódnak. Ha a két kezelési kombinációt hasonlítjuk össze a visszamaradt tumor alapján, akkor azt találjuk, hogy optimális műtét esetén mindkét protokoll hasonló remissziós rátát biztosít, nem optimális műtét esetén azonban a taxan tartalmú csoport eredményei a biztatóbbak, itt nem optimális műtét esetén is 50 %-os remissziós rátát sikerült elérni, szemben a CP csoport 26,5 %-os válaszadási készségével.

Vizsgáltuk mindkét csoportban a progresszióig eltelt időt. A betegek átlagos túlélési idejét csak a CP csoportban tudtuk vizsgálni, a rövid követési idő következtében a TP csoportban ezt csak a vizsgálat lezárásáig terjedő idő alatt regisztrálhattuk. A kezelés eredményének kell tekintenünk, hogy 29 betegünkénél az első vonalbeli kezelést követően másodszori műtét is elvégezhetővé vált. Ennek során 14 esetben sikerült optimális műtétet végeznünk. A műtétet követően, amennyiben a szövettani vizsgálat tumort igazolt ismételt gyógyszeres kezelést, második vonalbeli kezelést alkalmaztunk. A másodszori műtét során az esetek egyharmadában csak tumorredukció vagy csak ismételt szövettani mintavétel volt lehetséges. Ezt követően azonban harmadik vonalbeli kezeléssel számos esetben újabb remissziót sikerült létrehozni.

A hatékony kemoterápiás kezeléseket követően kialakuló recidivák, vagy a refracter daganatok ismételt kezelése általában csekély sikerrel kecsegtet. Ez azzal magyarázható, hogy a mai korszerű első vonalbeli kezelések sokkal agresszívabbak, és sokkal hatékonyabb gyógyszerekkel folynak, mint régebben. Ha a daganat ennek ellenére progrediál, vagy recidivál, akkor a további kezelés már nem annyira eredményes, mintha korábban egy kevésbé hatékony vagy nem következetes terápiát végeztünk volna.

A daganat kiújulása gyakrabban fordul elő világossejtes vagy mucinosus szövettani szerkezetű daganatok esetén. Ugyancsak kedvez a recidíva kialakulásának a rossz általános állapot, az idősebb életkor, az előrehaladott stádium, ascites jelenléte és

a nagy kiterjedésű daganat, valamint ha nem platina alapú kemoterapiában részesült a beteg. Jelentősen befolyásolja a relapsus kialakulását a szövettani súlyosság. Grade 1 esetében 22%, grade 2 esetében 39%, grade 3 esetében 56% -os recidíva aránnyal kell számolni. A fenti faktorok elemzése recidíva kialakulása esetén segít a második vonalbeli kezelés meghatározásához. Az egyik legfontosabb kérdés azonban az első vonalbeli kezelés hatásosságának meghatározása. Azon betegek, akik platina alapú kezelésben részesültek, két csoportra oszthatók: a platinaérzékeny és a platinaresistens csoportra. Az első csoportba tartoznak azon esetek, ahol a platinakezelés óta eltelt idő több, mint 6 hónap, a második csoportba kerülnek azok, akiknél a folyamat a platinakezelés alatt is tovább progrediált, illetve akiknél a kezelés befejezését követő 6 hónapon belül már ismételten megjelent a daganat. Az eredményességet döntően befolyásolta az elsődleges kezelés óta eltelt idő. (146.) Amennyiben a kezelés óta csak 5-12 hónap telt el, az ismételt kezeléstől 26 %-ban várható eredmény, ha 13-24 hónap az eltelt idő, akkor 33 %-os, és ha 2 évnél hosszabb idő telt el, úgy már 59 %-os kezelési hatásossággal számolhatunk. Miután igen fontos a platinamentes időszak hossza, korai recidíva esetén más kombinációk jönnek szóba.

A recidíva időben történő felismerése az egyik legfontosabb tényező, ami döntően meghatározhatja a beteg életkilátásait. Nagyon fontos tehát a remissióban levő betegek rendszeres és szakszerű ellenőrzése. Ebben nagy segítséget kaphatunk a rendszeres tumor marker (CA 125) ellenőrzéstől (145), de ugyanilyen fontos a rendszeres ultrahangvizsgálat, színkódolt color Doppler segítségével. Suspect eredmények esetén szóbajön a peritonelis mosófolyadék citológiai ellenőrzése, illetve laparotomia végzése. Komoly gondot jelentenek azok a betegek akiknél csak emelkedett tumormarker szintet találunk és a képalkotó eljárásokkal nem sikerül tumort kimutatnunk. Amennyiben a peritonealis mosófolyadék eredménye sem utal recidivára, szoros ellenőrzés jöhet szóba. Komolyan elgondolkoztató azonban, hogy az Amerikai Nőgyógyász Onkológiai Csoport adatai szerint a 35 és 100 IU/ml közé emelkedett serum CA 125 érték esetén a betegek 90%-ban persistáló tumor, illetve recidíva igazolható second-look laparotomia során, 100 IU/ml érték felett pedig minden esetben tumort találtak(147). Az időben felismert és kezelt recidívák esetén lényegesen jobb eredmények érhetők el.

Betegeink rendszeres ellenőrzése során a CA 125 vizsgálatot havonta ismételtük. A fenti elveknek megfelelően amennyiben 50 IU/ml értéket kaptunk, úgy soron kívül színekódolt ultrahangvizsgálatot végeztünk. Ha e vizsgálat során nem találtunk kóros eltérést, a következő hónapban megismételtük a tumormarker vizsgálatot. Ha lényeges emelkedést nem találtunk, úgy megelégedtünk a megfigyeléssel. Ha a CA 125 érték 100 IU/ml fölé emelkedett, és az ultrahangvizsgálat a továbbiakban sem mutatott recidivára utaló eltérést, úgy computer tomográfias vizsgálat, majd ennek negativitása esetén mágneses rezonancia vizsgálat történt. Ha ezen vizsgálatok sem mutattak kórjelző eltérést, akkor laparotomiát végeztünk. Ezen eseteinkben a hasüregben minden alkalommal micrometastasisokat találtunk, amelyeket szövettanilag is sikerült igazolni. A laparotomia végzése előtt a jövőben talán jobban elérhetővé váló PET vizsgálat végzése is indokolt lesz, hiszen ezen képalkotó eljárás sensitivitása és specificitása a legnagyobb, térfoglaló folyamatok és áttétek illetve kiújulásuk esetén.

A második vonalbeli kezelés elhatározásánál mérlegelni kell a kezelés kapcsán előforduló esetleges szövődmények súlyosságát, az alkalmazott szerek toxicitását, és az elérhető eredményeket össze kell vetni a beteg várható életminőségével („quality of life”).

A platinaérzékeny csoportnál meg lehet kísérelni a platina alapú kombinációk ismételt alkalmazását. A korábbiakban többen számoltak be 30-40 %-os vagy még ennél is nagyobb remissziós arányokról, amit secunder cisplatin kezeléssel értek el (37, 125, 128, 173). Az eredményességet döntően befolyásolja a primaer kezelés befejezése óta eltelt idő. Amennyiben a kezeléstől eltelt idő 5-12 hónap közötti az ismételt kezelés várható eredménye 26 %, 13-24 közötti eltelt idő esetén 33 % és ha 2 évnél hosszabb idő telt el, úgy már 59 %-os kezelési hatásossággal számolhatunk. Így igen fontos a platinamentes időszak hossza, ezért korai recidiva esetén más kombinációk jönnek szóba. Intenzív kutatás folyik újabb daganatellenes szerek csatasorba állításával, melyek már sejtszintű daganat specifikusak lehetnek.

Anyagunkban 62 beteg részesült második vonalbeli cytostaticus kezelésben a daganat kiújulása, vagy az elsődleges kezelésre adott nem megfelelő válasz miatt. Betegeink közül 23-an részesültek cyclophosphamid és platina alapú kezelésben, 39 betegnél taxol és platina kombinációt alkalmaztunk. A platinaszármazékok közül petefészekrákban a cisplatin és a carboplatin alkalmazzuk. A kemoterapiás protokollok

mai palettáján egyértelműen bebizonyosodott, hogy a platina alapú kemoterapiás kombinációk hatásosabbak, mint a platinaszármazékot nem tartalmazó gyógyszerek vagy gyógyszerkombinációk. A két gyógyszert külön vizsgálva őket hatásosságuk azonos, mind monoterápiaként, mind kombinációban alkalmazva (173). Mellékhatásaik azonban eltérőek. A carboplatin kezelés egyszerűbb, a betegeknek jobb életminőséget biztosít. Második vonalbeli kezeléseink során tekintettel arra, hogy a két platinaszármazék között keresztreszistencia nincs, ha első vonalbeli kezelés alkalmával cisplatin használtunk, úgy második vonalban carboplatint alkalmaztunk, és fordítva. Vizsgáltuk, hogy ezen csoportban a korábbiakban alkalmazott platina alapú kezelést követően mennyi idő telt el. Tekintettel azonban arra, hogy a kezelésre került 62 betegünk közül mindössze 15 esetben sikerült teljes vagy részleges remissiót elérni akár CP akár TP kezelés alkalmazásával, így ezen alacsony számú beteg esetén a korábbi platina érzékenység, illetve rezisztencia utáni eredmény értékelése nem volt kivitelezhető.

A paclitaxel megjelenésével új gyógyszer került bevezetésre a 80-as évek vége felé (46). Kezdetben a platina rezisztens esetek illetve a recidivák kezelésében kapott szerepet, napjainkban az első vonalbeli kezelés alapgyógyszere. Hazánkban az elmúlt években számos beteg részesült első vonalbeli kezelésben CP (cyclophosphamid-platina), illetve CAP (cyclophosphamid-adriamycin-platina) vagy CEP (cyclophosphamid-epirubicin-platina) protokoll szerint. Recidíva esetén ilyenkor a taxánoknak van nagy szerepük. A recidiva kezelése során a taxánokat a korábban még nem alkalmazott platina (carboplatin) alapú szer kombinálásával lehet adagolni 3 hetenként. Ez a kezelés alkalmas a korábban monoterápiával illetve kombinált terápiával kezelt esetekben is. Lényegesen kevesebb mellékhatással sikerült jó eredményeket elérni a hetenként adagolt Taxol kezeléssel, melynek során 80 mg/m^2 került beadásra 1 órás infúzióval. Amennyiben a korábbi kezelés óta eltelt idő több, mint 6 hónap 40 %-os eredményt lehetett elérni. 6 hónapon belüli kiújulás esetén azonban csak 15 % volt a megfelelő válasz.

A második vonalbeli kezelésre került 62 betegünk közül 39 esetben alkalmaztunk platina alapú kezelést taxollal kiegészítve. Ezen betegeink a korábbiakban CP, illetve CAP kezelésben részesültek. E kezeléseink során a platina származék döntő részben cisplatin volt, így második vonalbeli kezelésként taxol-carboplatin kezelést alkalmaztunk. Betegeink közül 4 esetben (10,2 %) sikerült teljes remissiót elérni, 6

betegnél (15,4 %) részleges remissio következett be. A taxol egyedülálló hatásmechanizmusa alapján feltételezhető second-line effectivitása miatt platina resistens petefészekrákos betegek kezelésében vizsgálta McGuire (102). A 40 általa kezelt beteg körében 11 részleges remissiót és 1 teljes remissiót igazolt, ami összevontan 30 % remissió aránynak felel meg. A remissio tartama 3 és 15 hónap között változott. A betegek platina resistens alcsoportjában a remissio aránya 24 % volt, azon betegek körében pedig, ahol a platina resistantia nem volt egyértelmű, 40 %. Több közlemény foglalkozott a terápiás eredményekkel, a korábbi feltételek mellett 20 %-os remissió arányt észleltek, 2 és 30 hónap közötti tartammal. A remissióba került betegek median túlélése 27 hónap, a nem reagálók körében pedig 6 hónap volt (72, 97). Thigpen tanulmányában 48 platina származékkal előkezelt beteg második vonalbeli taxol terápiája során 37 %-os remissiót mutatott ki. Lényegesen jobbnak találták a válaszadás arányát abban a csoportban, amelyen belül minimálisan 6 hónap tartamú tünetmentes időszak után alakult ki a progressio (175).

A saját anyagunk értékelése során a TC csoportban tapasztalt remissió arány, mely szerint 10,2 %-os teljes remissiót és 15,4 %-os részleges remissiót találtunk, együttesen 25,6 %-os remissió rátának felel meg, az említett irodalmi adatoknak megfelelően.

A remissio tartama ugyancsak megfelel az irodalmi adatoknak. Lényeges eredménynek tartjuk a daganat stabilizálódásának magasabb arányát, mely mindkét betegcsoportunknál 50 % feletti értéket mutat. Megítélésünk szerint az előzetesen már súlyos kezelésen átesett, előrehaladott stádiumú betegpopulációban, ha stabilizációval is biztosítható az életminőség megfelelő szinten tartása, a remissio elérésére, az élet meghosszabbítására, nem egyszer súlyos toxicitás árán nem kell feltétlenül törekednünk (72).

A kezelés mellékhatásai nagymértékben függnak a taxol kezelést megelőző protokollok számától és az azokban szereplő gyógyszerektől. Leggyakrabban a csontvelő károsodik, azonban a taxol által kiváltott neuromuscularis toxicitás különböző formáinak megjelenése: a szenoros, a motoros, az autonóm idegrendszert érintő neuropathia és myopathia is nehezítette több betegünk általános állapotát.

A recidivák kialakulásának megakadályozására biztató kísérletek folynak az elsődleges kezelést követő („after six”) Taxol kezeléssel, melynek során 3 hetenként 175 mg/m² adagban történik a kezelés további 6 ciklusban.

A második vonalbeli kezelések esetén még nagyobb szerepe van a megfelelő kezelést támogató szerek adásának, a supportationának. Figyelembe kell venni, hogy ez a betegcsoport a korábbiakban már több sorozat cyclicus polikemoterapiában részesült, ennek megfelelően korábban várhatók mellékhatások, szövődmények. A csontvelő a legtöbb első vonalbeli kezelés kapcsán jelentősen károsodott, és az egyéb szervi manifestációk sem elhanyagolhatók. Még nagyobb figyelmet kell fordítani a laboratóriumi vizsgálatok eredményeire, a vese, a máj és a vérképző rendszer állapotára. A second line kezelések kapcsán megkísérélhető nagy dózisú úgynevezett „high dose” kezelés, amikor is az autológ csontvelő transzplantatio (BMTRPL) is szerepet kaphat. Igazán jó eredményekről itt is csak válogatott esetekben (minimális visszamaradt tumor, megfelelő gyógyszerérzékenység, hosszabb progressziómentes időszak) számoltak be. Megfelelő cytokinek, növekedési factorok adásával (GM-CSF, G-CSF, erythropoetin) elő lehet segíteni a kezelés eredményességét, mivel nem kényszerülünk a dózis csökkentésére. Ugyancsak segítheti az eredetileg tervezett dózisok kiszolgáltatását selectív sejtvédő, un. cytoprotectiv szerek (Ethyol-Amifostin) alkalmazása (XXXI). Az Amifostine előkezelés javítja a betegek életminőségét, csökkenti a kemoterapiás kezelés kumulatív haematológiai, renalis és neurológiai toxicitását anélkül, hogy a daganatellenes hatás mérséklődne.

A recidiváló petefészekrák ritkán kezelhető eredményesen. Számos már említett új daganatellenes szer bevezetésével és új kombinációk kipróbálásával azonban az eredmények javíthatók. A második vonalbeli kezelés kiválasztásánál lényeges szempont az első vonalbeli kezelés gyógyszer összetétele, a kezelésre adott válasz (érzékeny vagy resistens daganat), valamint a progressziómentes időszak hossza.

4.4. A méhsarcoma kezelésének megbeszélése

Az uterus sarcomája viszonylag ritkán előforduló daganat, de a prognosisa igen rossz.. Az összes nőgyógyászati rosszindulatú daganatok között csak 1% körüli gyakorisággal szerepel, a méh malignus tumorainak mintegy 3-5%-át képezi, a különböző szerzők 0,1% és 5,0% közé teszik az előfordulás gyakoriságát (79, 90, 121).

Az eltérés abból is adódik, hogy számos myomaként megoperált tumor szövettani identifikálása nem pontos, a korrekt diagnózisra csak később kerül sor. A daganatot elsősorban két szövet képezi: az endometrialis sarcoma az endometrialis mirigyekből és a stromából, a leiomyosarcoma a méh izomzatából alakulhat ki. A korai felismerés rendkívül fontos, mert a beteg további sorsát meghatározza. A múltban a kezelés elsősorban sebészi, általában méheltávolítás volt, ez nem hozott megfelelő eredményt (99), sugárterápiás kezeléssel kiegészítve sem (54, 57, 94). A cytostaticus polikemoterápiás kezelések alkalmazásától az eredmények javulása volt várható (65, 124, 142, 144, 164).

Az uterus sarcomák általában agresszívan növekednek, korai haematogén, lymphogén és lokális progresszió jellemző rájuk (121). Az öt éves túlélés a stádiumtól és az életkortól függően változik, átlagosan 30 % körüli (90), a halálozás az első három évben a legmagasabb, a túlélés a legtöbb esetben csak egy-két év a diagnosis felállításától számítva (79). Amennyiben a műtét során a daganat csak a méhre lokalizálódik (I. sebészeti stadium), az ötéves túlélés elérheti az 50 %-ot, ha a folyamat túlterjed az uteruson, az ötéves túlélés már csak 20 % körüli. A különböző szövettani szerkezetű tumorok esetén a betegek túlélésében nincs szignifikáns különbség (121). A kevert mesodermalis sarcomák esetében sem a kiújulásig eltelt időben, sem a túlélésben nincs különbség a homológ illetve a heterológ csoport között. A praemenopausában levő leiomyosarcomás betegek prognosisa jobb. (38). Rendszerint az idősebb kor betegsége, az esetek több mint kétharmada postmenopausában kerül felismerésre, a leiomyosarcomák átlag életkora inkább 55 év körüli, a kevert mesodermalis sarcomák inkább 65 év körül gyakoribbak. A nulliparáknál az előfordulás valamivel gyakoribb (121).

A terápiás terv felállításának alapja a daganat stádiumának meghatározása. A FIGO legújabb stádium beosztása nem foglalt állást a méh sarcomáról (28). Az endometriumból kiinduló tumorok (MMS és ESS) esetében az endometriumcarcinoma stádiumbeosztásának alkalmazása még szóba jöhet, leiomyosarcoma esetében azonban már nehezen adaptálható (121). A jelen stádiumbeosztás sem számol azonban az invasio mélységével, jóllehet ez és a nyirokcsomó metastasisok között szoros összefüggés van. Pozitív pelvicus nyirokcsomók esetében az invasio minden esetben a myometrium felénél mélyebb (121).

A recidivák száma eredményesen csökkenthető sugár és/vagy cytostaticus kemoterápia alkalmazásával (54, 65, 124). Az inoperabilis esetekben korábban a primaer sugárkezeléstől vártak eredményt (54, 94), napjainkban egyre nagyobb szerepet kap a cytostaticus kemoterápia mind műtétet követően, mind elsődleges kezelésként az inoperabilis esetekben. Az uterinalis sarcomák gyógyszeres kezelésében gyakran alkalmaznak más lágyszöveti sarcomák kezelésében eredményes protokollokat (1). A legjobb eredménnyel alkalmazható gyógyszerek a doxorubicin, cisplatin és ifosfamide, de ezek is többnyire csak részleges és átmeneti sikert biztosítanak (1, 112). Számos tanulmány kétségbevitte az adjuváns kemoterapiás kezelés hatásosságát (176). Napjainkban a taxánoktól várható az eredmények javulása (165) Piver és mtsai hasonlították össze a csak sebészi kezelésben és a sebészi mellett kiegészítő gyógyszeres kezelésben is részesült betegek túlélését (140). Míg a csak sebészi kezelés esetén 36 % volt a számított túlélés, addig az adriamycin kezeléssel kiegészített csoportban 63 %-ot és a CYVADIC protokoll alapján kezelt betegek esetében 89 %-ot értek el.

Ezen meggyőző eredmények alapján alkalmaztuk osztályunkon is a CYVADIC protokollt adjuváns kezelésként. Eredményeinket áttekintve teljes javulást (komplett remissiót) 9 betegben (31,1 %), részleges javulást (partialis remissiót) 14 betegben (48,3 %) értünk el. Az eredmények a fent említett nemzetközi közlésekkel összehasonlítva képest elfogadhatóak. Egy beteg állapota nem változott (3,4 %), öt betegnél (17,2 %) a folyamat progressióját észleltük a kezelés során. A teljes remissióba került 9 betegnél 26,1 hónapos, részleges remisszió esetén 11,3 hónapos progressiómentes időszakot találtunk, a stabilizálódott állapotú betegeknél 6,5 hónap volt recidivamentes. Progressziómentes folyamat esetén átlagosan 4,4 hónap elteltével letális kimenetel következett be. Az első progresszióig eltelt átlagidő 22,1 hónapnak bizonyult, melyben nem találtunk szignifikáns különbséget a szövettani szerkezet szerint. A stádiumok szerint lényeges eltérés mutatkozott: azok a IV stádiumú betegek, akiknél tüdő áttét volt kimutatható a leghosszabb tünetmentes időt mutatták. Ez azt mutatja, hogy az egy szervre lokalizálódó távoli áttét a megfelelő műtétet követő adjuváns cytostaticus kezeléssel a vártnál jobban kezelhető. Erre tekintettel, felmerül, hogy a kialakítandó stádiumbeosztásban az egy szervre lokalizálódó soliter áttét esetén, mint egyéb daganatféléseknél (lymphoma) is, a folyamatot ne tekintjük negyedik stádiumúnak.

Hemplin és munkatársai ugyancsak CYVADIC protokoll alapján kezelt I. stádiumú méhsarcomával végzett kezelések kapcsán számolt be hasonló eredményekről (69).

A mellékhatások között a neutropenia dominált, a nem haematológiai mellékhatások jól kézben tarthatók voltak. Kézben tartható mellékhatások mellett megfelelő válaszadást és átlagosan közel 2 éves kiújulás nélküli időt sikerült elérni. A műtétet követő polikemoterápiás cytostaticus kezelés az eddigi tapasztalataink szerint eredményesen egészítheti ki az operatív eljárást. Az eredmények megerősítésére szükség lenne prospektív randomisált vizsgálatok végzésére, az alacsony számú hazai előfordulás azonban ennek lehetőségét kétségessé teszi.

Az uterus sarcomája, jóllehet ritka előfordulású malignus tumor, időben történő felismerése esetén kezelésében javuló eredmények remélhetők. Tapasztalataink szerint ennek feltétele, hogy megfelelően felkészült centrumban korszerű gyógykezelést alkalmazzanak, mely sebészi eltávolításából és a műtétet követő cytostaticus polikemoterápiából áll. Nagy jelentősége van a betegek utánkövetésében a szinkódolt ultrahangvizsgálatnak a kialakuló és ma már második vonalbeli kemoterápiával ismételtelen kezelhető recidiva időben való felismerése céljából.

4.5. A méhnyakrák kezelésének megbeszélése

A méhnyakrákos betegek többsége eredményesen gyógyítható műtéttel, sugárterápia alkalmazásával vagy a két módszer kombinálása útján. Az ilyen beavatkozások után kiújuló, vagy ezekre nem megfelelően reagáló betegség a fennmaradó vagy kiújult méhnyakrák. A legutóbbi időkig a cytostaticus kemoterápiát méhnyakrák esetében a sebészi és sugárterápiás módszerek eredménytelenségét követően a távoli metastasisok kezelése jelentette (13). A kezelési eljárás ebben az esetben nem a végleges gyógyulást tüzi ki célul, hanem a beteg állapotának egyensúlyban tartását, a betegség fejlődésének meglassítását, a lehetőség szerint minél jobb életminőség elérését. Ez az úgynevezett palliatív kemoterápia, mely csak kismértékben javítja a betegek túlélését (180).

Az elmúlt évek során részben befejezett, részben még mindig folyamatban levő klinikai tanulmányok révén a kemoterápia méhnyakrák kezelésében betöltött szerepe

átértékelésre került. Újabb alkalmazási módszerek adódtak: a kemoterápiás csoportba kerültek azok, akiknél az elsődleges daganat kiterjedése meghaladja a 4 centimétert, a daganatos infiltráció mélysége fokozott, akiknél a nyirok- illetve a vérerekben daganatos terjedés mutatható ki, a parametrium infiltrált, a műtét kapcsán a sebészi szél tumorosan beszűrt, és azon esetek, ahol a regionalis nyirokcsomókban áttét mutatható ki a szövettani vizsgálat kapcsán. Ezen tanulmányok figyelembevételével alakítottuk ki terápiás protokollunkat, amelyben azt vizsgáltuk, hogy a fenti, úgynevezett rossz prognózisú csoportba tartozó, radikális műtéten átesett betegek kezelésében mennyiben javítja a gyógyulási esélyeket a kiegészítő gyógyszeres kezelés.

Napjainkban a cisplatin akár monoterápiaként is alkalmazható mind a metastatizáló, mind a recidiváló méhnyakrák kezelésében, 50-100 mg/m² adag 3 hetenkénti adásával (174, 179). A cisplatinnal metastatizáló vagy recidiváló daganatos betegek kezelésében általában 4-6 hónapos átlagos túlélést érhető el (181). Egyes szerzők szerint a dózis emelése a kezelés hatékonyságát 21-ről 31 %-ra emelheti, ha az adagot 50 mg/m²-ről 100 mg/m²-re emeljük. A hatékonyság emelése azonban a tünetmentes időszakot és a túlélést érdemben nem befolyásolja. A cisplatin további, 200 mg/m²-re történő emelése nem javítja a hatékonyságot, azonban a toxicitást jelentősen fokozza (143).

A cytostaticus gyógyszerek kombinációban történő adása számos szerző szerint a remissziós rátát akár 40 %-ra is emelheti (181). A legjobb eredmények cisplatin bázisú kombinációkkal születtek, az Európai Rákkutató és Rákkezelési Szervezet (EORTC) vizsgálatai szerint ifosfamide és cisplatin együttes adása a tünetmentes időszakban jobb eredményeket hoz mint a cisplatin önmagában (181). Az alkalmazott kezelések magas toxicitása azonban kérdéssé teszi a kezelések palliatív szándékból történő végzését.

Figyelembe véve a fentieket, a méhnyakrák kezelésében vizsgálni kell a cytostaticus lehetőségeket. Több szerző járható útnak tekinti a recidiváló méhnyakrák kezelésében a rövid ideig tartó és intenzív cisplatin monoterápiát (36). A kezelés során 4 hetes időszakban 50 mg/m² cisplatin adagolnak. A kezelés előnye, hogy rövid ideig tart, és korai válaszadáshoz vezethet, illetve sikertelenség esetén a kezelés hamarabb felfüggeszthető. Történtek kísérletek a méhnyakrák kezelésében kemoterápia és regionalis hyperthermia együttes alkalmazásával (35). A korai kísérleti eredmények alapján a kilátások biztatóak, azonban mindenképpen indokolt nagyobb beteganyagon

történő vizsgálat (178). Számos új típusú cytostaticus szer is kipróbálásra került (taxanok, topoisomerase bénítók, vinorelbin, gemcitabin) (58, 104, 110, 168).

Napjainkban a korszerű képalkotó eljárások (színkódolt ultrahang, computer tomográfia, mágneses rezonancia vizsgálat, és legújabban pozitron emissios tomográfia) segítségével már műtét előtt számos prognosztikai faktor megítélhető. Jó eredmények, kellő hatékonyság volt tapasztalható azokban az esetekben, mikor rossz prognosist utaló faktorokkal rendelkező betegeket kezeltek műtétet megelőző kemoterápiával. Ez az úgynevezett neoadjuváns cytostaticus terápia (NACT) (91, 159). A neoadjuváns kezelés alkalmazásakor az irresecabilis tumorok arányának csökkenését, valamint a későbbi sugárterápia hatékonyságának növekedését figyelték meg. Ugyanakkor a primaer kemoterápia egyik legfőbb célja a jelenlévő, klinikailag és képalkotó eljárásokkal még nem kimutatható micrometastasisok elpusztítása. A csak a méhnyakat érintő, de kiterjedt daganatok (IB2 stádiumú méhnyakrák, ahol a daganat kiterjedése egyenlő vagy nagyobb 4 cm-nél), műtét előtti kezelésében a praeoperatív sugárkezelés helyett is ajánlják a gyógyszeres kezelést (159). A kezelés során platina alapú kombinációk jöhetnek szóba. Ha eredménytelen a kezelés, vagy progressio alakul ki, úgy sugárkezelés még megkísérelhető. Megfelelő válasz esetén a radikális hysterectomia elvégezhető (5).

Klinikánk szakmai irányelvei szerint a műtét előtti sugárkezelés a javasolt eljárás a méhnyak laphámrákja esetén. Egyéb szövettani szerkezetű, kevésbé, vagy egyáltalán nem sugár-sensitív daganat esetén azonban szóbajön a neo-adjuváns cytostaticus kezelés. Legeredményesebben kezelt betegünkben a portióra lokalizálódó non-Hodgkin lymphoma esetében alkalmaztunk neoadjuváns cytostaticus kezelést, majd ezt követően végeztünk Wertheim-műtétet. A műtét során már sem makroszkópos, sem mikroszkópos daganatos eltérést kimutatni nem lehetett a korábban IB2 stádiumú daganat esetén. A beteg a műtét után öt évvel, jelenleg is tünet- és panaszmentes.

A rossz prognosistú eseteknél nemcsak a műtét radikális fokozása által érhető el jobb eredmény, hanem a műtétet követő cytostaticus kezelés segítségével is. Az operatív megoldás utáni kombinált kemo- és radioterápia segítségével a recidivamentes időszak jelentősen meghosszabbítható. Több tanulmány összefoglalója kapcsán (166) összehasonlították a hagyományos sugárkezelést és a cisplatin alapú kemoterápiával kiegészített rádioterápiát, és megállapították, hogy a kombinált kezelés 30-50 %-kal

csökkenti a halál kockázatát. A kombinált radio-kemoterápiával javult az olyan IB stádiumú betegek túlélése, akiknél a tumor átmérője 4 cm-nél nagyobb volt. A cisplatinnal kiegészített irradiációt kapott csoport 83 %-a él, míg a csak sugárkezeltéknek csupán 74 %-a. Ezen tanulmányokban a túlélés jobb volt annál, mint amit általában az előrehaladott állapotú betegeknél tapasztalunk. Ennek egyik oka, hogy igen gondosan állapították meg a betegeknél a stádiumot, és nem kerültek közéjük olyanok, akiknek medencén kívüli vagy aorta melletti áttéte volt. A hatásmechanizmus a cytostaticus gyógyszerek daganatos sejteket érintő radioszenzitizáló tulajdonságával magyarázható (187).

Régóta ismert tény, hogy a nyirokcsomóáttétek fokozott rizikót jelentenek, és csökkentik a túlélést. Ha a radikális műtéten átesett, rossz prognózisú csoportba tartozó betegeknél, a sugárkezelést cytostaticus kemoterápiával egészítették ki, csökkent a mortalitás (169). Figyelembe véve ezen irodalmi közléseket, klinikánk is bekapcsolódott egy több helyen folyó nemzetközi kutatásba, melynek során recidiváló méhnyakrákos betegeinket kezeltük MIC protokoll szerint. Jóllehet a betegszám nem túl magas, és az eredmények is szerények, ne felejtjük el, hogy irodalmi adatok szerint a méhnyakrák recidívája esetén megfelelő kezelés nélkül a betegek kevesebb mint 5 %-a él 5 évnél tovább. Beteganyagunkban a műtéti és a sugárterápiás kezelési lehetőségeket a recidíva jelentkezéséig már kimerítettük, így egyetlen lehetőségünk maradt, a cytostaticus kezelés. Tekintettel az elfogadható eredményeinkre, melyeket a nemzetközi közlések is megerősítettek (177) a cytostaticus kezelést kiterjesztettük a rossz prognózisú betegcsoportra, ahol az intracavitalis sugárkezelést követően alkalmaztunk gyógyszeres kezelést.

A sugárterápia és a kemoterápia is toxicus kezelési mód, kombinációjuk fokozhatja az akut és késői morbiditást. A kemoterápia hozzáadása a sugárterápiához több haematológiai és akut gastrointestinalis mellékhatással jár mint a sugárkezelés önmagában. Klinikánknak a kombinált kezeléseknél részt vett betegek körében is emelkedett a haematológiai toxicitás gyakorisága. Az akut mellékhatások azonban rendszerint múlóak voltak, és vagy spontán rendeződtek, vagy gyógyszeres kezeléssel sikerült azokat megoldani. A ciszplatin vesékre gyakorolt káros mellékhatása beteganyagunkban számottevő eltérést nem okozott. A korábbi közlemények a sugárkezelés késői szövődményeit emelik ki. A kezelést követő években

hólyagkárosodás, hydronephrosis, bélszűkület, sipolyok kialakulása várható. A kiterjedt vékonybélkárosodás jelentős felszívódási zavarhoz, és következményes anyagcserezavarhoz vezethet. Saját beteganyagunkban három betegnél jelentkezett bélkárosodás, és ezt követő anyagcserezavar, mely valóban nehezen befolyásolható és uralható.

5. Következtetések

1. Megállapítottam, hogy az elmúlt évtizedek során a női genitális tumorok előfordulási gyakoriságában jelentős változás történt hazánkban. A mind kiterjedtebbé váló nőgyógyászati rákszűrések eredményeként a méhnyakrák előfordulása csökkent, ugyanakkor a méhtest rosszindulatú daganatainak előfordulása emelkedést mutat. Napjainkban a két leggyakoribb genitális tumorféleség a fejlett civilizációjú országokhoz hasonlóan, közel azonos számban - évente mintegy 1000-1000 új méhnyakrák és méhtestrák - fordul elő. Adataink elemzése során igazoltam, hogy a méhnyakrákos beteganyag stádiumonkénti átlagéletkora korábbra tolódott, különösen rákmegelőző állapot esetén (CIN III), de korai invazív esetekben is. A fentieket látva, véleményünk szerint a nőgyógyászati rákszűrést ki kell terjeszteni, azaz az új program kidolgozásakor nem elegendő a rákszűrés elkezdésével az első szülést megvárni, hanem azt a szexuális aktivitás kezdetétől kell bevezetni. Megerősítettem azt a tényt, hogy a méhnyakrák esetében az előrehaladottabb stádiumokhoz magasabb életkorok tartoznak, ugyanakkor a méhtestrákos betegek esetében ugyanilyen összefüggés nem bizonyítható. Mind az országos felmérés adatai szerint, mind klinikánk anyagában a petefészekrákos megbetegedések gyakorisága az életkorral párhuzamosan nő, az élet hatodik évtizedében tetőzve.
1. Hazánkban elsők között állapítottuk meg a transvaginalis ultrahangvizsgálat magas diagnosztikus hatékonyságát méhtestrák és méhsarcomák felismerésében, valamint a praeoperatív stádiumbeosztás elősegítésében. A vizsgálat a daganat kiterjedésének és a myometrium, esetleg a cervix érintettségének pontos megítélése révén lehetőséget kínál az adott eset leghatékonyabb onkológiai kezelésének megválasztására. A méhsarcomák felismerésében a színekódolt ultrahangvizsgálat már a kivizsgálás során jelezheti a kóros eltérést a típusos morfológiai jelek hiányával, gócos vagy diffúz hypervascularizatio jelenlétével, a mérhető áramlási viszonyok megváltozásával. A petefészekrák diagnosztikájában a színekódolt ultrahangvizsgálatnak meghatározó szerepe van. A recidivák

kimutatásában ugyancsak már az egyéb képző eljárások előtt jelezheti a daganat kiújulását.

2. A petefészekrákos betegek cytostaticus kezelése hazánkban sok esetben elmarad, illetve nem a leghatékonyabb szerekekkel történik. Saját vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy a hazánkban azonos protokoll alapján dolgozó nőgyógyászati onkológiai centrumokban is alkalmazott Taxol-platin bázisú első vonalbeli kezeléssel jobb terápiás válaszadás érhető el, mint a korábban alkalmazott gyógyszerekkel. A daganat kiújulása esetén második vonalbeli kezelésre is nagyobb hatékonysággal alkalmazhatók taxán tartalmú kombinációk. Az első vonalbeli kemoterápiára megfelelően reagáló „platinaérzékeny” csoport kiújulás esetén a második vonalbeli kezelésre is jobban reagált. Megállapítottam, hogy petefészekrák miatt végzett elsődleges műtétek között országosan 40,5%, klinikánk anyagában 61% volt optimális műtét. Az optimális műtéten átesett betegeinknél mindkét alkalmazott kezelési protokollunk esetén eredményesebb válaszadást találtam. Ez az eredmény is bizonyítja, hogy a petefészekrákos betegek első ellátását is nőgyógyászati onkológiai centrumokban szerencsés végezni.
3. A méhsarcomás betegek cytostaticus kezelése során a szövettani szerkezet alapján a progressiomentes időszakot illetően találtam eltérést, ez a különbség azonban nem volt szignifikáns. A stádiumok szerint összehasonlítottam a progressiomentes időszakot, a stádiumok előrehaladásával csökkent a recidivamentes idő. Ez alól kivételt képezett a negyedik stádium, mivel abban a két esetben ahol soliter tüdőáttét igazolódott, az a cytostaticus kezelésre teljes regressioba került, így a túlélési eredményt nem rontotta. Mindez felveti a stádium beosztás revideálásának szükségességét.
5. A recidiváló méhnyakrák cytostaticus, - MIC protokollal - történő kezelésével a sugaras és operatív lehetőségeket már kimerített betegek esetén közel negyven százalékban remissio érhető el. A radikális méheltávolítás során szövettanilag igazolt magas rizikócsoportú beteganyag (pozitív nyirokcsomók) esetén

alkalmazott adjuváns cytostaticus kezelés az üregi sugárkezelés kiegészítéseként a kezelés hatékonyságát vizsgálatom kezdeti eredményei alapján növeli.

6. A tumormarker (CA125) vizsgálata során nagy beteganyagon megerősítettük, hogy amennyiben a diagnosis felállításakor a normál érték feletti eredményt kapunk, és a kezelés hatására az érték normalizálódik, úgy az nemcsak a terápia eredményességének megítélésére, hanem a betegek utánkövetésére és a daganat kiújulásának jelzésére is alkalmas.

6. Köszönetnyilvánítás

Értekezésemet Szüleim emlékének ajánlom, Édesapámnak, aki közel ötven éven keresztül gyógyította a nőgyógyászati daganatos betegeket és Édesanyámnak, aki 38 éves korában esett áldozatul ezen betegségnek.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Papp Zoltán professzor úrnak, aki nemcsak témavezetőmként, hanem a klinikánk vezetőjeként első találkozásunkat követően felkeltette érdeklődésemet az igényes tudományos munka iránt, aki nagy türelemmel és elszántsággal biztatott előadások tartására, majd közlemények elkészítésére és végül az értekezés elkészítésében tanácsaival és folyamatos érdeklődésével pótolhatatlan segítséget nyújtott, miközben lehetőséget teremtett arra, hogy önállóan szerepet kaphassak a gyógyítás örömeiben.

Köszönettel gondolok Dr. Zsebők Zoltán professzor úrra, akinek klinikáján kezdetben diákkörösként, majd tanítványaként fordult érdeklődésem a daganatos betegségek diagnosztikája és kezelése irányába. Köszönettel tartozom Dr. Csömör Sándor professzor úrnak, aki lehetőséget biztosított a szülészet-nőgyógyászat ismereteinek megszerzésére.

Köszönöm klinikánkon kollégáim és munkatársam közvetett vagy közvetlen segítségét, amivel lehetővé tették, hogy a gyógyító munka mellett időt szakíthassak tudományos munkára és vizsgálataimhoz szükséges adatokat összegyűjthessem. Hálával tartozom Dr. Patkós Péter docens úrnak, aki értekezésem házi bírálójaként tanácsaival és precíz javításaival segítette munkám végleges formába öntését. Külön köszönöm az ultrahang laboratórium munkatársainak együttműködését, Dr. Szabó István adjunktus úrnak az eredmények értékelésében nyújtott segítségét. A számítástechnikai csoport tagjai: Dr. Szabó Györgyné és Jávor Zsuzsa a statisztikai számítások és elemzések biztosításával járultak hozzá munkám elkészüléséhez..

Klinikánk onkológiai osztályán a munkacsoport tagjai: Dr. Bálega János, Dr. Demeter Attila, Dr. Sipos Norbert és Dr. Rab Attila a mindennapi gyógyító munkában mellettem álltak és az adatok feldolgozásában is nagy segítséget nyújtottak. Fájó szívvel emlékezem Rendeki Ferencné főnővérre aki ma már nincs velünk és aki szakdolgozó munkatársaimmal együtt biztosították a daganatos betegek magas szintű ellátását. Köszönöm a kitartó és áldozatkész segítségüket.

Felkérésünkre több mint száz hazai nőgyógyászati osztály vezetője küldte meg az újonnan felismert méhnyakrákban, méhtestrákban és petefészekrákban szenvedő betegek orvosi dokumentációját. Az értékes együttműködésért őszinte köszönettel tartozom.

Külön köszönöm Marcsingó Józsefnének, Mariannak megbízható és pontos munkáját értekezésem formába öntéséért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Feleségemnek és Fiamnak a megértő segítséget, a biztos családi háttérrel, amivel munkám létrejöttét támogatták.

7. Irodalomjegyzék

1. Adams M: Chemotherapy of gynaecological sarcomata. in: Proc of European School of Oncology ed: Bősze P, Budapest 1993
2. Artmann LE, Hoskins WJ, Bibro MC: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB carcinoma of cervix: 21 years experience. *Gynecol Oncol* 1987, 28, 8-13
3. Artner A, Bősze P, Gonda G: The value of ultrasound in preoperative assessment of the myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994, 54, 147-151
4. Barker GH: Recent advances in the treatment of carcinoma of the ovary. *Br J Obs Gyn* 1993, 100, 803-805
5. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G et al: Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991, 67, 372-379
6. Berchuck AB, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL: Treatment of Uterine Leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988, 71, 845-850
7. Berek JS, Bertelsen A, du Bois MF, Brady MF, Carmichael J, Eisenhauer A, Gore M, Grenman S, Hamilton TC, Hansen SW, Harper PG, Horvath G, Kaye SB, Lück HJ, Lund B, McGuire WP, Neijt JP, Ozols RF, Parmer MKB, Piccart-Gebhart MJ, van Rijswijk R, Rosenber P, Rustin GJS, Sessa C, Thigpen JT, Trope C, Tuxen MK, Vergote I, Vermorken JB, Willemsse PHB: Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999, 10, S1, 87-92
8. Bertelsen K: Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990, 38, 203-209
9. Bookman MA: Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of Topotecan in second-line chemotherapy. *The Oncologist* 1999, 4, 87-94
10. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT et al: Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathological findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984, 63, 825-832
11. Bourne TH: Opinion - Evaluating the endometrium of postmenopausal woman with transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 6, 75-80

12. Boyce JG, Fruchter RG, Nicastrì AD: Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981, 12, 154-165
13. Brader KR, Morris M, Levenback C: Chemotherapy for cervical carcinoma: Factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 1998, 16, 1879-1884
14. Bragg DG, Hricak H: Imaging in gynecologic malignances. *Cancer*, 1993, 71 (4S), 1648-1651
15. Bósze P: Gondolatok a kiterjesztett méheltávolításról. *LAM* 1993, 3, 418-424
16. Bósze P: Petefészekrák és sebészkes. Korai petefészekrák. *Orv Hetil* 1993, 134, 2075-80
17. Bósze P: Petefészekrák és sebészkes. Előrehaladt petefészekrák. *Orv Hetil* 1993, 134, 2243-2248
18. Burghardt E, Pickel H, Haas J: Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obst Gynecol* 1987, 156, 988-996
19. Burghardt E, Pickel H: Local spread and lymph node involvement in cervical cancer *Obstet and Gynecol* 1978, 52, 138-145
20. Buser K, Hanggi W, Greiner R, Schatzmann E: Das ovarialkarzinom: neue therapeutische Aspekte. Eine Übersicht. *Schweiz Med Wschr* 1990, 120, 1617-1632
21. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlström T: Contribution of vaginal scanning to sonographic evaluation of endometrial cancer invasion. *Acta Oncol Scand* 1989, 28, 585-588
22. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlström T: Preoperative sonographic evaluation of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160, 133-137
23. Cagnazzo G, D'Addario V, Martinelli G: Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992, 2, 40-43
24. Chen CD, Huang CC, Wu CC, Tseng GC, Lin GJ, Hsieh CY et al: Sonographic characteristics in low-grade endometrial stromal sarcoma: a report of two cases. *J-Ultrasound-Med* 1995, 14, 165-168

25. Coleman RE: A phase II. study of Ifosfamide and Mesna in patients with previously treated carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *Invest New Drugs* 1989, 7, 341-343
26. Coleman BG, Arger PH, Grumbach K: Transvaginal and transabdominal sonography: prospective comparison. *Radiology* 1988, 168, 639-643
27. Creasman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium and its metastatic lymphnode potential. *Gynecol Oncol* 1976, 4, 239-243
28. Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Obstet Gynecol* 1990, 75, 287-8
29. Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DP: Management of stage IA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153, 164-172
30. Cruickshank DJ, Randall JM, Miller ID: Vaginal endosonography in endometrial cancer. *Lancet* 1989, 1, 445-446
31. Cullen MH: Mitomycin, Ifosfamide and Cisplatin (MIC) in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987, 58, 359-361
32. Curtin JP, Malik R, Venkatramen ES: Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997, 64, 9-12
33. Cseh I: A nőgyógyászati (méhnyakrák) rákszűrés helyzete hazánkban. *Nőgy és Szül Tovkép Szle* 2000, 2, 1-10
34. Csömör S, Hintalan A, Hamar O: Mono- és polychemoterápiás tapasztalataink petefészekrák esetében. *Magy Nőorv L* 1988, 51, 150-154
35. Dahl O, Mella O: Hyperthermia and chemotherapeutic agents. In: Fields SB, Hand JW, eds. *An introduction to the practical aspects of clinical hyperthermia*. London, Taylor 1990, 108-133
36. Daly M, Cowie VJ, Davis JA, et al: A short and intensive single-agent cisplatin regimen for recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1996, 6, 61-67
37. *Demográfiai Évkönyvek, KSH Budapest, 1996-2001*
38. Dinh T, Woodruff JD: Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 144, 817-823
39. Di Saia PJ, Creasman WT, Boronow RC et al: Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 151, 1009-1015

40. Dolhay B, Papp Z: A méhnyakrák időbeli lefolyása I. Magy Nőorv Lap 1976, 39, 40-42
41. Dolhay B, Nagy A, Papp Z: A méhnyakrák időbeli lefolyása II. Magy Nőorv Lap 1976, 39, 131-132
42. Dolhay B, Jakubecz S, Papp Z: Felelőségünk a nőgyógyászati rákos megbetegedések területén. Orv Hetil. 1978, 109, 2821-2825
43. du Bois A, Lueck HJ, Meier W et al: Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1999, 18, 356a, Abstract 1374
44. du Bois A: Treatment of advanced ovarian cancer. Eu J Cancer 2001, 37, S1-S7
45. Dunton CJ, Neufeld J, Carlson JA: Secondary response of ovarian tumors to topotecan treatment. Gynecol Oncol 1998, 69, 258-259
46. Eckhardt S: Taxanok használata a rosszindulatú daganatok kezelésében. Orv Hetil 1995, 136, 1987-1993
47. Eckhardt S: A docetaxel hatása a rosszindulatú daganatokban. Orv Hetil 1998, 139, 867-872
48. Ehrlich CE, Einhorn L, Stehman FB, Blessing J: Treatment of advanced epithelial ovarian cancer using Cisplatin, Adriamycin, and Cytosan: The Indiana University experience. Clin Obstet Gynecol 1983, 6, 173-183
49. FIGO Committee on Gynecologic Oncology: FIGO Staging classification and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2000, 70, 241-249
50. Finn CB, Luesley DM, Buxton EJ: Is stage I epithelial cancer over treated both surgically and systemically? Results of five-year cancer registry. Br J Obstet Gynaecol 1992, 99, 54-58
51. Fleischer AC, Dudley BS, Entmann SS et al: Myometrial invasion: sonographic assessment. Radiology 1987, 162, 307-310
52. Forgács J: A méhnyakrák műtéti kezelésének egyes kérdései. Orvoképzés 1976, 51, 173-175

53. Friedberg V: Operative therapy for stage IIB cervical cancer. In: Burghardt E, Monaghan JM: Clinical Obstetrics and Gynecology Bailliere Tindall, London 1988, 973-980
54. Gilbert HA, Kagan AR, Lagasse L, Jacobs MR, Tawa T: The value of radiation therapy in uterine sarcoma. *Obstet Gynecol* 1975, 45, 84-88
55. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Freedman RS, Wharton JT: High-dose doxorubicin infusion therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *Cancer* 1987, 59, 1264-126
56. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT: Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 1987, 5, 618-621
57. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW: The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998, 68, 8-13
58. Goedhals L, Bezwoda WR: A phase II study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: final data. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15, 296 (abstract)
59. Goldstein SR, Nachigall M, Snyder JR et al: Myometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163, 119-123
60. Gordon A, Fleischer A, Reed G: Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Oncol* 1990, 39, 321-327
61. Gordon A, Fleagle J, Guthrie D: Interim analysis of a phase III randomized trial of Doxyl/Caelyx versus Topotecan in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer. *Proc ASCO* 2000 (abstract 1504)
62. Greenberg PAC, Kudelka AP, Kavanagh JJ: Ovarian cancer. In: *Medical Oncology* Huntington, New York 1993, 235-242
63. Greven K, Petereit D, Vermorken JB, Lanciano R: Current developments in the treatment of newly diagnosed cervical cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999, 13, 275-303

64. Gruppo Integrale Cooperativo Oncologico Ginecologica: Randomized comparison of cisplatin/cyclophosphamide with cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Lancet* 1987, 245, 353-359
65. Hannigan EV, Freedman RS. Rutledge FN: Adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1983, 15, 56-64
66. Hansen SW, Tuxen MK, Sessa C: Gemcitabine in the treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999, S51-S53
67. Hacker N: Clinical and operative staging of cervical cancer. In: Burghardt E, Monaghan JM. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* Bailliere Tindall London 1988, 747-759
68. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P., Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Sideri M és Pecorelli S: Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001, 6, 107-138
69. Hempling RE, Piver MS, Baker TR: Impact on progression-free survival of adjuvant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adriamycin), and dacarbazine (CYVADIC) chemotherapy for stage I uterine sarcoma. A prospective trial. *Am J of Clin Oncol* 1995, 18, 282-6
70. Hernádi Z: A petefészekrák epidemiológiája, diagnosztikája és terápiája. Kandidátusi értekezés Debrecen, 1984
71. Hernádi Z, Juhász B, Póka R: Prospektív randomizált tanulmány a cyclophosphamid és cisplatin (CP) valamint a cyclophosphamid, doxorubicin, és cisplatin (CAP) kombinált kemoterápiával elérhető gyógyulási eredmények és mellékhatások összehasonlítására előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegeken. *Magy Onkol* 1987, 31, 250-257
72. Hernádi Z, Huga S, Lukácskó L, Krasznai Z, Sápy T: Rezisztencia a petefészekrákos betegek platina-bázisú kemoterápiája során – a paclitaxel, mint kezelési lehetőség. *M Nőorv L* 2001, 64, 249-255
73. Heron JF: Topotecan: an Oncologist's view. *The Oncologist* 1998, 3, 390-402
74. Hirai Y, Kaku S, Teshima H: Use of angio computed tomography to evaluate extent of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989, 33, 372-375

75. Homesley H, Hall D, Martin D: Weekly bolus Topotecan toxicity and dose response trial is second or third line therapy of epithelial ovarian carcinoma. Proc ASCO 2000 (abstract 1504)
76. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994, 170, 974-980
77. Iva B, Ondrej B, Milan B: Topotecan in the treatment of advanced recurrent epithelial ovarian cancer. Proc ASCO 2000 (abstract 1570)
78. Janisch H., Köbli H: Gynäkologische Onkologie. Perspektiven, Entwicklung und Zukunft. Speculum 1993, 11, 10-23
79. Jerezek B, Jassem J, Kobierska A: Sarcoma of uterus. A clinical study of 42 patients. Arch Gynecol Obstet 1996, 258, 171-180
80. Kahanpaa KV, Wahlström T, Gröhn P, Heinonen E, Nieminen U, Widholm O: Sarcomas of the uterus: A Clinicopathologic Study of 119 Patients. Obstet Gynecol, 1986, 67, 417-4249
81. Karlsson B, Grandberg S, Wickland M: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in woman with postmenopausal bleeding - a Nordic trial. Am J Obstet Gynecol 1995, 172, 1488-1494
82. Karlsson B, Norstöm A, Grandberg S: The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. Ultrasound Obstet Gynecol 1992, 2, 35-39
83. Kasper TA, Smith ES, Cooper T: An analysis of the prevalence and incidence of gynecologic cancer cytologically detected in a population of 175,767 women. Acta Cytol 1970, 14, 261-265
84. Kaufmann M, Bauknecht T, Jonat W: Gemcitabine (GEM) in cisplatin-resistant ovarian cancer. Proc ASCO 1995 (abstract 758)
85. Kolstad P: Follow up study of 232 patients with stage IA1 and 411 patients with stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix (micro invasive carcinoma) Gynecol Oncol 1989, 33, 265-272

86. Kavanagh JJ, Kudelka AP, Gonzalez de Leon C.: Phase II study of docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to platinum. *Clin Cancer Res* 1996, 2, 837-842
87. Kehoe S: Primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaec* 1996, 103, 291-293
88. Krommer K: Előrehaladott petefészekrákos betegek különböző módszerekkel történő kezelésének összehasonlító vizsgálata. Kandidátusi értekezés Pécs, 1991
89. Krommer K: Előrehaladott petefészekrákos betegek kezelése a Pécsi Orvostudományi Egyetem Női Klinikáján. *Orv Hetil* 1992, 133, 1151-1158
90. Kudelka AP, de Leon CG, Edwards CL, Kavanagh JJ: Tumors of the Uterine Corpus. In: *Medical Oncology* Ed: Pazdur R, Huntington New York 1993 pp 278
91. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al: Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer. A randomized study. *Gynecol Oncol* 1994, 54, 307-315
92. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, Jukic S, Kosuta D, Ilijas M: Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995, 59, 342-6
93. Landoni F, Maneo A, Colombo A: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stages IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997, 350, 535-540
94. Larson B, Silfversward C, Nilsson B, Pettersson F: Endometrial stromal sarcoma of the uterus. A clinical and histopathological study. The Radiumhemmet series 1936-1981. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990, 35, 239-249
95. Lavelle F, Bissery MC, Combeau C: Preclinical evaluation of docetaxel (Taxotere). *Semin Oncol* 1995, 22 (suppl 4), 3-16
96. Lee KH, Nussbaum H, Wollin M, Winkley JH, Norman A: Analysis of dose, dose-rate and treatment time in the production of injuries by radium treatment for cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 1976, 49, 430-440
97. Lehoczky O: Az epithelialis petefészekrákok Paclitaxel (PTXL) kezelése. Irodalmi áttekintés. *Magy Nőorv L* 2001, 64, 149-154
98. Lehtovirta P, Cacciatore B, Ylostalo P: Serum Ca 125 levels and sonography in the pre-operative assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101, 532-535

99. Leibsohn S, D'Ablaing G, Mishell DJr, Schlaerth JB: Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162, 968- 974
100. Liu PC, Benjamin I, Morgan MA. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997, 64, 4-8
101. Markman M, Hoskins W: Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer: a critical need for precise definitions of the treated population. *J Clin Oncol* 1992, 10, 513-514
102. McGuire W.P.: Ovarian cancer In: Paclitaxel in Cancer Treatment. Ed: McGuire WP, Rowinski EK, Marcel Dekker, New York 1995, 201-221
103. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF: Cyclophosphamid and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996, 334, 1-6
104. McGuire WP, Blessing JA, Moore D: Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer; A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996, 14, 792-795
105. McGuire WP, Ozols RF: Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998, 25, 340-348
106. McGuire WP: Confirmation of the "Old" Standard of Care for Ovarian Cancer and a Challenge. *J Natl Cancer I* 2000, 92, 674-675
107. Markman M, Hakes T, Reichman B: Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992, 10, 243-248
108. Markman M, Rothman R, Hakes T: Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991, 9, 389-393
109. Monaghan JM: Management decision making using clinical and operative staging in cervical cancer. In: Burghardt E, Monagham JM, *Clinical Obstetrics and Gynaecology* Bailliere Tindall, London 1988, 737-746
110. Morris M, Brader KR, Levenback C, et al: Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1998, 16, 1094-1098

111. Munkarah AR, Hallum AV, Morris M: Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997, 64, 13-17
112. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler WC, Creasman W, Yordan E: Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985, 55, 1648-53
113. Nemes J, Avar Z: A méhnyakrák morbiditásának és mortalitásának geográfiai viszonyai az etiológiai tényezők és a különböző rákszűrő mozgalmak eredményessége szempontjából. *Népegészségügy* 1988, 69, 105-116
114. Neijt JP, Ten Bokkel Huinink, van der Burg: Long-term results of combination chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988, 7, 136-139
115. Neijt JP: Treatment of advanced ovarian cancer: 10 years of experience. *Annals of Onc* 1992, 3, 17-27
116. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CAM, Hirsch FR, Lund B, van Houwelingen T: Exploratory phase III study of Paclitaxel and Cisplatin versus Paclitaxel and Carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18, 3084-3092
117. Nelson JH, Boyce J, Macasaet M: Incidence, significance and follow up of para-aortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynecol* 1977, 128, 336-340
118. Nicoletti Ml, Lucchini V, D'Incalci M: Comparison of paclitaxel and docetaxel activity on human ovarian carcinoma xenografts. *Eur J Cancer* 1994, 30, 691-696
119. NIH Consensus Conference, Ovarian Cancer *JAMA*, 1995, 273, 491-497
120. Obata A, Akamatsu N, Sekiba K: Ultrasound estimation of myometrial invasion of endometrial cancer by intrauterine radial scanning. *J Clin Ultrasound* 1985, 13, 397-404
121. Olah KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Kelly K, Chan KK: Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur J Cancer* 1991, 27, 1095-99
122. Olah KS, Dunn JA, Gee H: Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the results of

- retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynecol* 1992, 99, 590-594
123. Omura GA, Major FJ, Blessing JA: A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983, S2, 626-632
124. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C: A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985, 3, 1240-45
125. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R: Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989, 7, 457-465
126. Osmer R, Völksen M, Schauer A: Vaginosonography for detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990, 335, 1569-1571
127. Osmer R, Osmer M, Huhn W.: Prognostic value of transvaginosonography (TVS) in asymptomatic endometrial cancers. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 1995, 6, 103-107.
128. Ozols RF: Paclitaxel plus carboplatin in the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1999, 26, S2, 84-89
129. Ozols RF. Chemotherapy for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1999,26(suppl 18),34-40
130. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J: Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18, 356a. Abstract 1373 19
131. Ozols RF: Optimum chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000, 10, S1, 33-37
132. Papp Z, Lampé L: A kiterjesztett hasi méheltávolítás és lymphadenectomia (Wertheim-műtét) helye a mai nőgyógyászatban. *Orv Hetil* 1989, 130, 1481-1485
133. Pálfalvi L, Ungár L, Pete I: Petefészekrák kezelésében alkalmazott "nem nőgyógyászati" műtéti technikák. *Magy Nőorv L* 1995, 58, 61-64
134. Pete I, Balogh J, Gonda G: Ovariumdaganatok. In: *Onkoterápiás protokoll*, Szerk: Kásler M, Springer Hungarica, Budapest 1994, 368-395

135. Peters WA, Rivkin SE, Smith MR, Tesh DE: Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. *Gynecol Oncol* 1989, 34, 323-327
136. Petterson F: Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1991, 36, 1-315
137. Pfleiderer A: Maligne tumoren der Ovarien. Bücherei des Frauenarztes Band 23, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1986
138. Pfleiderer A: Tendenzen in der Chirurgie der gynakologischen Karzinome. *Geburtsh Frauenheilk* 1991, 51, 847-849
139. Piccart MJ, Du Bois ME, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E: A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000, 36, 10-12
140. Piver MS, De Eulis TG, Lele SB: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dimethyl-triazeno-imidazole carboxamide (CYVADIC) for sarcomas of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1982, 14, 319-322
141. Piver MS, Rutledge F, Smith JP: Five Classes of Extended Hysterectomy for Women With Cervical Cancer. *Obstet Gynecol* 1974, 44, 265-270
142. Piver MS, Rose PG: Advanced uterine sarcoma; response to chemotherapy. *Eu J Gynaec Oncol* 1988, 9, 124-9
143. Reichman B, Markman M, Hakes T: Phase II trial of high-dose cisplatin with sodium thiosulfate nephroprotection in patients with advanced carcinoma of the uterine cervix previously untreated with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1991, 43, 159-163
144. Rose PG, Boutselis JG, Sachs L: Adjuvant therapy for stage I uterine sarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156, 660-662
145. Rose PG, Blessing JA, Mayer AE, Homesley HD: Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998, 16, 405-410
146. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M: Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 1998, 16, 1494-1497

147. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P: Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125: evaluation of defining response by serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996, 14, 1545-1551
148. Rowinsky E, Donehower RC: Paclitaxel (Taxol). *N Eng J Med* 1995, 332, 1004-1014
149. Rustin GJS, Nelstrop AE, Crawford M, Ledermann J, Lambert HE, Coleman R, Johnson J, Ewans H, Brown S, Oster W: Phase II trial of oral altretamin for relapsed ovarian carcinoma: evaluation of defining response by serum CA 125. *J Clin Oncol* 1997, 15, 172-176
150. Sandercock J, Parmer MKB, Torri V: First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence. *Br J Cancer*, 1998, 78, 1471-78
151. Sardi J, Di Paola G, Giaroli A: Four years experience in the treatment of carcinoma of the cervix uteri with neoadjuvant chemotherapy. In: Burghardt E, Monaghan JM: *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Bailliere Tindall London 1988, 1037-1047
152. Smiley LM, Burke TW, Silva EG: Prognostic factors in stage IB squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. *Obst Gynecol* 1991, 77, 271-275
153. Sartori E, Palai N, La-Face B: Adjuvant therapy in stage I epithelial ovarian cancer: an open question. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994, 15, 188-198
154. Scarabelli C, Gallo A, Zarelli A: Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995, 56, 328-337
155. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, Davison JD: Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996, 63, 89-93
156. Sharpless NE, Seiden MV: Advanced ovarian cancer: recent progress and current challenges. *Contemporary Ob Gyn* 1998, 6, 123-137
157. Sheth S, Hamper U, Kurmann R: Thickened endometrium in the postmenopausal woman: sonographic - pathological correlation. *Radiology* 1993, 187, 135-139
158. Simon J, Szolnoki F: A diagnosztikus conisatio szerepe a méhnyak praeklinikai carcinomáinak felismerésében. *Orvosképzés* 1968, 43, 147-151

159. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al: A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991, 9, 970-977
160. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C, Potkul RK, Malhotra D, Peace DJ, Smith D, Fischer SG: High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: A multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol* 1997, 15, 1309-1317
161. Stock RJ, Gallup DG: Hysterography in patients with suspected uterine cancer: radiographic and histological correlation and clinical application. *Obstet Gynecol* 1987, 69, 872-878
162. Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C: Updated analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish Intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, 17, 361a (Abstract 1394)
163. Sutton GP, Blessing JA, Rosenshein N, Photopulos G, Di Saia PJ: Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus (Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161, 309-312
164. Sutton GP, Blessing JA, Barrett, RJ, McGehee R: Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, 556-559
165. Sutton GP, Blessing JA, Ball H: Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: Gynecologic Oncology Group study. *Gynec Oncol* 1999, 74, 346-349
166. Szántó I: A méhnyakrák palliatív kezelése. *Nőgyógy Onkol* 2000, 5, 76-78
167. A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium állásfoglalása a petefészekrákos betegek kezelésének irányelveiről. *M Nőorv L* 2001 közlés alatt
168. Takeuchi S, Dobashi K, Fujimoto S: Late phase II study of CPT-11, a topoisomerase I inhibitor, in advanced cervical carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992, 11, 224
169. Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M: A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992, 46, 176-181

170. ten Bokkel Huinink WM: Ovarian cancer. In: Handbook of chemotherapy in clinical oncology, Ed: Cvitkovic E, Droz JP, Armand J, Scientific Communication International Ltd Jersey, 1993, 512-520
171. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J: Topotecan versus Paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15, 2183-2193
172. Tepper R, Altaras M, Goldberger S, Zalel Y, Cordoba M, Beyth Y: Color doppler ultrasonographic findings in low and high grade endometrial stromal sarcomas. *J Ultrasound Med* 1994, 13, 817-9
173. Thigpen JT, Blessing JA, Wilbanks GD: Cisplatin as second-line chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1986, 9 18-20
174. Thigpen JT, Vance R, Punecky L, Khansur T: Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol* 1995, 22 (Suppl 3), 16-24
175. Thigpen T: Second line therapy for ovarian carcinoma: general concepts. In: Educational Book ASCO 1999, 564-566
176. Tinkler SD, Cowie VJ: Uterine sarcomas: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. *Br J Radiol* 1993, 66, 998-1001
177. Trudeau M: A phase II trial of Mitomycin, Ifosfamide and Cisplatin (MIC) in patients with recurrent or advanced cervical cancer. *Proc ASCO* 1994, (abstract 841)
178. Van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC: Comparison of radio-therapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2000; 355:1119-1125
179. Vermorken JB: The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1993; 3:129-142.
180. Vermorken JB. Palliative chemotherapy for patients with cervical cancer. What is standard? In: Educational Book, ESMO 21, 1996, 63-67
181. Vermorken JB, Zanetta G, De Oliveira CF, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy (BEMP) versus single agent cisplatin (P) in disseminated squamous cell carcinoma of the uterine cervix (SCCUC): mature data of EORTC protocol 5583. *Ann Oncol* 1996, 7, 67(abstract).

182. Wertheim E: Extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am J Obst* 1912, 66, 169-232
183. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, World Health Organisation, 1989
184. Wiltshaw E, Kroner T: Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rep* 1976, 60, 1976
185. Yazigi R, Cohen J, Munoz AK: Magnetic resonance imaging determination of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989, 34, 94-97
186. Young RC, Chabner BA, Hubbard SP, Fischer RI, Bender RA, Anderson T, Simon RM, Canellos GP, DeVita VT: Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *New Engl J Med* 1978, 299, 1261-1266
187. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1998, 9, 977-980

8. Saját közlemények jegyzéke

8. 1. A szerző onkológiai tárgyú publikációinak jegyzéke:

- I. **Szánthó A**, Csömör S, Hunka R, Pulay T, Csabay L: A nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegek kombinált kezelése, különös tekintettel a citosztatikumokra. Egészségügyi Munka 1982, 29, 177-179
- II. Nádas Gy, Hazay L, Berbik I, Pánovits L, **Szánthó A**, Tankó A: The use of double-J catheter in pregnant and in gynecological cancer patients with uretral obstructions. In: Practical Aspects of Gynecourology Ed: Tankó A, Berbik I, Petri E. Akadémiai Kiadó, 1986, Budapest pp 171-177
- III. Pulay T, Schumann B, Prievara T, Ozsváth M, Moskovits K, Nagykálnai T, **Szánthó A**, Somos P, Magyar Z: A klinikai vizsgálat értékelése a tumormarker vizsgálatok tükrében. Magy Nőorv L 1990, 90, 87-89
- IV. **Szánthó A**, Konrád S, Hidvégi J, Papp Z: A CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) alkalmazása a nőgyógyászati daganatok sebészetében. Magy Onkol 1993, 37, 37-39
- V. **Szánthó A**, Csapó Zs, Papp Z: Radical operative treatment of cervical cancer. Acta Biomed Parmense 1993, 64, 235-240
- VI. **Szánthó A**, Demeter A, Papp Z: A méhnyakrákos betegek ellátása hazánkban (A felismerés). Orv Hetil 1994, 135, 899-902
- VII. **Szánthó A**, Demeter A, Papp Z: A méhnyakrákos betegek kezelése hazánkban. Orv Hetil 1994, 135, 1179-1182
- VIII. **Szánthó A**, Demeter A, Papp Z: A méhtestrákos betegek ellátása hazánkban. Orv Hetil 1994, 135, 2473-2476
- IX. Papp Z, **Szánthó A**, Csapó Zs: A nőgyógyászati onkológia egyetemi oktatása. Magy Nőorv L 1994, 57, (Suppl), 53-55
- X. Papp Z, **Szánthó A**, Csapó Zs: A nőgyógyászati onkológia sebészi aspektusai. Magy Nőorv L 1994, 57, (Suppl), 81-86
- XI. **Szánthó A**, Papp Z: New trends in the surgery of gynaecological tumours. Acta Med Hung 1994, 50, 195-203
- XII. Papp Z, **Szánthó A**: Operative therapy of vulvar cancer. Magy Nőorv L 1995, 58, S 2 17-18
- XIII. **Szánthó A**, Papp Z: Present practice in management of cervical and endometrial cancer in Hungary. In: Advances on Gynecological Oncology. Ed. Bonte J, Maggino T CIC Edizioni Internazionali, Roma, 1995, pp 108-115
- XIV. Szirmai K, Csapó Zs, **Szánthó A**, Papp Z: A méhnyak glassy-cell carcinómája. Magy Nőorv L 1996, 59, 305-308

- XV. Szánthó A, Papp Z: Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 1996, 87, 641-641
IF:2,071
- XVI. Szabó I, Szánthó A, Német J, Csapó Zs, Szirmai K, Papp Z: A méh vérkeringésének színes-Doppler vizsgálata endometrium carcinomában. *LAM* 1996, 6, 714-721
- XVII. Szabó I, Szánthó A, Csapó Zs, Hidvégi J, Csabay L: Transvaginális color Doppler ultrahangvizsgálattal korai stádiumban felismert elsődleges méhkürtrák. *Magy Radiol* 1996, 70, 166-168
- XVIII. Szánthó A, Szabó I, Demeter A, Papp Z: A rosszindulatú petefészek daganatos betegek ellátásának aktuális helyzete hazánkban. *Orv Hetil* 1997, 138, 405-411
- XIX. Szabó I, Szánthó A, Német J, Csapó Zs, Szirmai K, Papp Z: A myometrális invázió meghatározása endometrium carcinomában transvaginális ultrahangvizsgálattal. *Orv Hetil* 1997, 38, 1323-1327
- XX. Szabó I., Szánthó A, Csapó Zs., Csabay L, Szirmai K, Papp Z: A méhtestdaganatok véráramlási jellegzetességeinek vizsgálata színes Doppler-technikával. *LAM* 1997, 7, 718-726
- XXI. Bálega J, Szánthó A, Tanyi J: A nőgyógyászati daganatok korai diagnosztikája. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1997, 2, 325-327
- XXII. Tanyi J, Szánthó A, Bálega J: Nőgyógyászati onkológiai betegek követése és utógondozása. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1997, 2, 328-332
- XXIII. Szabó I, Szánthó A, Papp Z: Uterine sarcoma: diagnosis with multiparameter sonographic analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10, 220-221
IF: 1,862
- XXIV. Tanyi J, Rigó J, Szabó I, Revekka H, Szánthó A: Petefészek eredetű cystákkal szövődött terhesség és kezelése. *Orv Hetil* 1997, 46, 2927-2930
- XXV. Szánthó A: A női nemi szervek hormontermelő daganatai. In: *Nőgyógyászati endokrinológia*, Szerk: Urbancsek J, Papp Z. Springer Hungarica Budapest, 1997, pp 221-243
- XXVI. C. Molnár E, Szánthó A, Tanyi J: A nőgyógyászati onkopszichológia alapjai. *LAM* 1998, 8, 504-507
- XXVII. Demeter A, Szánthó A, Papp Z: A vulva carcinoma etiológiája. Nem egységes entitás? *Magy Nőorv L* 1998, 61, 409-413
- XXVIII. Demeter A, Abonyi M, Look KY, Weber G, Varga Sz, Szánthó A: A timidinkináz enzimaktivitás összehasonlítása normál petefészekben és epitheliális petefészekrákban. *Magy Onkol* 1998, 42, 215-218

- XXIX. **Szánthó A:** A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok chemoterapiája. In: Szülészeti-nőgyógyászati protokoll, Szerk: Papp Z, Golden Book Kiadó Budapest, 1999, 547-557
- XXX. Demeter A, Nemeskéri Cs, **Szánthó A**, Konrád S, Csapó Zs: Granulosasejtes ovariumtumor késői recidivája. Magy Nőorv L 1999, 62, 389-395
- XXXI. Hernádi Z, Krommer K, Mayer Á, Pulay T, **Szánthó A**, Thurzó L, Huga S: Előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegek konvencionális és magas dózisú cyclophosphamide és cysplatin (CP) kezelése Amifostine védelemben. Magy Nőorv L 1999, 62, 463-473
- XXXII. **Szánthó A:** Az előrehaladott petefészekrák kezelésének újabb eredményei és kihívásai. Nőgyógy Szül Továbbképző Szemle 1999, 1, 138-140
- XXXIII. Demeter A, Szirmai K, Szendei Gy, **Szánthó A:** Emlőrák késői áttéte a petefészekben. Magy Nőorv L 2000, 63, 63-65
- XXXIV. **Szánthó A:** A petefészekrák második vonalbeli kemoterápiája. Nőgyógy Onkol 2000, 1, 31-34
- XXXV. **Szánthó A.:** A petefészekrák kemoterápiája. Nőgyógy Szül Továbbképző Szle. 2001, 3, 80-86.
- XXXVI. **Szánthó A**, Szabó I, Csapó Zs, Bálega J, Demeter A, Papp Z: Assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial cancer by transvaginal ultrasonography. Eur J Gynaec Oncol 2001, 22, 209-212
- IF:0,562**
- XXXVII. Demeter A, Szirmai K, Sipos N, Bálega J, **Szánthó A**, Papp Z: Az alacsony malignitású petefészek-daganatok kezelésével szerzett tapasztalataink klinikánk 10 éves beteganyagában (1990-2000). Magy Onkol 2001, 45, 393-396
- XXXVIII. **Szánthó A:** Sürgősségi ellátást igénylő onkológiai állapotok. In: Sürgősségi ellátás a szülészeti-nőgyógyászatban Szerk: Papp Z, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2001, pp 237-246
- XXXIX. Sipos N, **Szánthó A**, Csapó Zs, Bálega J, Demeter A, Papp Z: A petefészek transzpozíciója méhnyakrák miatt végzett radikális méheltávolítás során. Orv Hetil 2002, 143, 189-192
- XL. **Szánthó A:** Petefészekrák In: Tabularium Oncologiae, Nőgyógyászat Szerk: Eckhardt S, Melania Kiadó KFT Budapest, 2002, 126-128
- XLI. Szabó I, **Szánthó A**, Csabay L, Csapó Zs, Szirmai K, Papp Z: Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. Eur J Gynaec Oncol 2002, 23, 29-34
- IF:0,562**

- XLII. Pete I, Szirmai K, Csapó Zs, **Szánthó A**, Füle T, Gallai M, Kovalszky I: Detection of high-risk HPV (16,18,33) in the in situ cancer of the cervix by PCR technique. Eur J Gynaec Oncol 2002, 23, 74-78
IF:0,562
- XLIII. Demeter A, Sziller I, Csapó Zs, **Szánthó A**, Papp Z: Outcome of pregnancies after cold-knife conisation of the uterine cervix during pregnancy. Eur J Gynaec Oncol 2002, 23, 207-210
IF:0,562
- XLIV. **Szánthó A**: A docetaxel szerepe a petefészekrák citosztatikus kezelésében. POR 2002, S 2, 30-33
- XLV. Demeter A, Csapó Zs, **Szánthó A**, Bálega J, Sipos N, Papp Z: A retrospective study of 27 ovarian tumors of low malignant potential. Eur J Gynaec Oncol 2002, 23, 415-418
IF:0,562
- XLVI. **Szánthó A**, Bálega J, Csapó Zs, Sréter L, Matolcsy A, Papp Z: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix succesfully treated by neoadjuvant chemotherapy: case report. Gynecol Oncol közlésre elfogadva
IF:2,2
- XLVII. Pete I, **Szánthó A**, Mayer Á, Thurzó L, Pulay T: „First-line” paclitaxel kezeléssel szerzett kezdeti tapasztalataink ovarium carcinomák kezelésében. Orv Hetil közlésre elfogadva
- XLVIII. **Szánthó A**, Bálega J, Szabó I, Demeter A, Sipos N, Csapó Zs, Papp Z: Adjuvant chemotherapy following surgery in the management of uterine sarcomas. Eur J Gynaec Oncol közlésre elfogadva
IF:0,562

8. 2. Egyéb közlemények:

- XLIX. **Szánthó A**, Csabay L, Gimes R: Terhesek genitális Candidiasisanak kezelése isoconazol-nitráttal. Magy Nőorv L 1985, 48, 113-114
- L. Papp Z, **Szánthó A**. Postpartum haemorrhage and hypogastric ligation. In: Labor and Delivery. Ed: Weinstein D, Gabbe S, Monduzzi Editore, Bologna, 1994, pp 75-81
- LI. Papp Z, Ádám Zs, **Szánthó A**: Postpartum hemorrhage. In: Labor and Delivery Ed: Cosmi EV, The Parthenon Publishing Group, New York 1997
- LII. Görbe E, Köhalmi B, Gaal G, Harmath Á, **Szánthó A**, Csabay L: The relationship between pacifier use, bottle feeding and breast feeding. J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2002, 12, 127-131
IF:0,385

8. 3. Idézhető abstractok

- LIII. *Szánthó A*, Szabó I, Német J, Ádám Zs, Papp Z: Transvaginal color Doppler for assessment of uterine tumor vascularity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994, 4, Suppl. 68
IF: 1,862
- LIV. Szabó I, *Szánthó A*, Német J, Csapó Zs, Szirmai K, Papp Z: The assessment of ovarian tumor vascularity and blood flow characteristics by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994, 4, Suppl 67
IF: 1,862
- LV. *Szánthó A*, Papp Z: Új lehetőségek a szupportív kezelésben a nőgyógyászati daganatos betegek citosztatikus kemoterápiája során. *Magy Belorv Arch* 1995, 48, Suppl 34
- LVI. *Szánthó A*, Szabó I, Papp Z: Az uterus sarcoma diagnosztikája és kezelésének mai lehetőségei. *Magy Onkol* 1995, Suppl
- LVII. *Szánthó A*, Szabó I, Papp Z: Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaec Oncol* 1997, 18, 251
IF:0,562
- LVIII. Szántó I, Soedirmann JR, *Szánthó A*, Jassem J, Sajdak S, Talerczyk M. Mitomycin C, ifosfamide, cisplatin (MIC) in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Ann Oncol* 1998, 9, Suppl 4
IF:3,195
- LIX. *Szánthó A*, Szabó I, Demeter A, Papp Z: Clinical experience with uterine sarcoma: sonographic characteristics and treatment. *Int J Gynecol Cancer* 1999, 9, 142-143
IF:0,396
- LX. Hernádi Z, Krommer K, Mayer Á, Pulay T, *Szánthó A*, Thurzó L, Huga S: Conventional and high-dose cyclophosphamide+cisplatin (CP) chemotherapy of the advanced stage ovarian cancer in amifostine cytoprotection. *Int J Gynecol Cancer* 1999, 9, 5 S1
IF:0,396
- LXI. *Szánthó A*, Szabó I, Demeter A, Balega J, Sipos N, Papp Z: Tapasztalataink az uterus sarcoma kezelésében. *LAM* 2001, 11, S22
- LXII. Demeter A, Csapó Zs, *Szánthó A*, Papp Z: Fertility sparing treatment for ovarian tumors of low malignant potencial. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2002, 17 S1
- LXIII. Bálega J, *Szánthó A*, Papp Z: Cesarean section followed by radical hysterectomy in pregnant women with cervical cancer. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2002, 17 S1