

Fertilitás megőrző kezelések a rosszindulatú méhnyakdaganatos betegek különböző prognosztikai csoportjaiban.

PhD tézisek



Dr Lintner Balázs

Szent-Györgyi Albert Szegedi Tudományegyetem

Doktori Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Ungár László

Hivatalos Bírálók:

Dr. habil. Siklós Pál PhD

Dr. Hagymási László PhD

A doktori szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr Bártfai György DSC

A doktori szigorlati bizottság tagjai:

Tagok: Dr Pálfalvi László PhD

Dr. Habil Koloszar Sándor PhD

Szeged, 2013.

Bevezetés

A méhnyakrák a fejlődő országokban a második, míg a fejlett, magas GDP-vel rendelkező országokban a hetedik leggyakoribb rosszindulatú megbetegedés. Több, mint 500 000 új méhnyakrákot diagnosztizálnak évente a világon. A fejlett országokban az egészségügyi szűrőrendszer fejlődése miatt nagymértékben csökkent a betegség incidenciája és mortalitása is. A korai stádiumban felismert eseteknél nagyon jó eséllyel lehet a betegséget gyógyítani, azonban mindkét klasszikusnak számító kezelési lehetőség során (radicalis méheltávolítás, sugárterápia) a betegek fertilitásukat elveszítik és emiatt mindkét esetben pszichosexuális zavarok, valamint az életminőség romlása léphetnek fel. Az utóbbi évtizedekben a terhességet tervező és vállaló nők átlagéletkora jelentősen megemelkedett. Ezek a tények vezettek ahhoz, hogy a méhnyakrákkal diagnosztizált nők csaknem fele 40 év alatti, még fertilitási szándékukat megőrizni kívánó betegek közé tartozik.

A szervmegtartás lehetősége malignus daganatok radicalis sebészi kezelése során más szervek (gyomor, vese, tüdő, emlő) meghatározott eseteiben is lehetséges alternatíva az onkológiai gyógyulási esélyek kockáztatása nélkül. Nőgyógyászati onkológiában a méh részleges resectioja relatív új technika azon nők körében, akik gyermekvállalási szándékukról még nem mondtak le.

Kezdeti lépések, a trachelectomia, mint műtéti alternatíva

A méhtest megtartásának gondolata cervix carcinomas betegek esetében Abureltől származik 1932-ből, majd 1952-ben Novak közölte eredményeit radicalis trachelectomiának nevezett műtétjéről. Ezt követően 1994-ben írta le és publikálta eredményeit Daniel Dargent hüvelyi radicalis trachelectomia néven (VRT), amely a hüvelyi kiterjesztett műtéten túl laparoscopos kismencedei nyirokcsomó eltávolítás műtétjét is tartalmazta. Technikailag a műtét a korábban méhnyakdaganatos nőknél végzett Schauta-féle hüvelyi radicalis méheltávolításnak egy módosított változata. Dargent által bevezetett műtéti technika világszerte elterjedt a nagy onkológiai centrumokban.

1997-ben Smith, Ungár és Pálfalvi publikálták először a radicalis trachelectomia hasi úton történő alternatíváját, melyet radicalis abdominális trachelectomiának (ART) neveztek. Az új technika a klasszikusnak számító Piver III-as radicalitású Wertheim műtét módosítása, amely során a méhnyak parametriumokkal együtt eltávolításra kerül és a méhtestet visszavarják a hüvelyhez. Természetesen a kismencedei nyirokcsomó eltávolítás itt is része a teljes műtétnek. A műtétet mára a világ szinte minden országában alkalmazzák.

Célkitűzések:

- Tanulmányoztuk a fertilitás ART műtéttel történő megőrzésének lehetőségét FIGO I/A/1-I/B stadiumú méhnyakdaganatos betegek különböző prognosztikus csoportjaiban.
- Vizsgálataink kiterjedtek ART műtét esetében az onkológiai kimenetel, terhességi kimenetel és életminőség kérdéseire.
- FIGO I/B stadiumú méhnyakrák különböző prognosztikus csoportjaiba tartozó betegek adjuváns kezelés nélküli sebészi kezelésének eredményeit elemeztük.
- 2 cm feletti méhnyakdaganatos betegek ART (adjuváns kezelés nélküli) műtétjének onkológiai és szülészeti eredményeit tanulmányoztuk.
- Nemzetközi továbbképzési programunkban vizsgáltuk, hogy az ART műtéti technika milyen képzési feltételekkel adaptálható radikális hysterektomia műtétben jártas nőgyógyász onkológusok számára.

Módszerek:

3 különböző betegcsoporton végeztük vizsgálatainkat:

1. Az első betegcsoport esetében 33 IA2-IB2 stádiumú méhnyak-daganatos nőt vizsgáltunk, akiknél ART műtét történt 1997-2002 között.
2. A második betegcsoport esetében a Wertheim műtét hatékonyságát vizsgáltuk adjuvans kezelés nélkül azokban az esetekben ahol a sebészi szélek negatívak voltak, ahol a nyirokcsomó érintettség esetében nem volt kapszulát áttörő daganatterjedés, a paraaortikus regioben nem jelentkezett nyirokcsomó áttét, illetve a méh corpusának irányában nem volt kimutatható daganatterjedés. 1993 és 2005 között operált 563 FIGO I/B stadiumú méhnyakrákos beteget vizsgáltunk. Nyomonkövetési idő 64-145 hónap.
3. A harmadik betegcsoport esetében 1999 és 2006 között operált betegeket vizsgáltunk, akiknél a méhnyakdaganat nagysága meghaladta a 2 cm-t és ART műtétet végeztünk.

Ebben a vizsgálatban a kizáró okok között az alábbiak szerepeltek:

- a tumor nagysága 2 cm alatti
- kismencedei nyirokcsomó metastasis
- a tumor terjedése a corpus irányába
- pozitív sebészi szélek

Eredmények:

1. Az első betegcsoportban 33 ból 3 esetben nem lehetett a műtétet elvégezni, (2 esetben pozitív kismencedcei nyirokcsomó, 1 esetben a cervix-corporus átmenetben fagyasztásos szövettan során kimutatott tumor jelenléte miatt). Az átlagéletkor 30,5 év volt, a műtét átlagos időtartama 3 óra 46 perc. 10 betegnél I/A2 stadiumú (9 laphámcarcinoma, 1 adenosquamosus carcinoma), 15 betegnél I/B/1 stadiumú (14 laphámcarcinoma, 1 adenocarcinoma), valamint 5 betegnél I/B/2 stadiumú (3 laphámcarcinoma, 2 üvegsejtes carcinoma) méhnyakdaganat miatt történt a beavatkozás. 4 beteg esetében 2 cm feletti volt a daganat mérete. A legnagyobb tumor 6 cm-es volt. A 47 hónapos átlagos nyomonkövetési idő alatt nem jelentkezett recidiva. 30 beteg közül 5 próbált teherbe esni. 2 spontán és egy IVF terhességről számoltunk be, 1 vetélés és 2 császármetszés történt terminusban.
2. A második betegcsoportban 563 beteg közül 71 (12,6 %) betegnek ajánlottunk további adjuvans kezelést (radio, illetve chemoradioterápia). 492 esetben (87,4 %) adjuvans kezelés nélkül, radicalis hysterectomy történt. Ezen betegek között az 5 éves túlélés 94 % volt. I/B/1 stadiumban 96 %, míg I/B/2 stadiumban 87 %. 62 beteg intermedier kockázatú csoportba tartozott a szövettani jellemzők alapján (2 faktor az alábbiak közül: 4 cm-nél nagyobb tumor, nyirokérbetörés, stroma invázió mértéke 1/3-nál nagyobb), ebben a csoportban az 5 éves túlélés 88% volt. Pozitív nyirokcsomó esetében

lateralisan kiterjesztett paramtrectomia (LEP) történt. Ebben a betegcsoportban a következőképpen alakultak az 5-éves túlélés mutatói: I/B/1 – 96 %, I/B/2 – 88 %, pIIA – 100 %, pIIB – 81 %.

3. A harmadik betegcsoportnál ART műtétet terveztünk 36, 2 cm-nél nagyobb méhnyakdaganattal rendelkező beteg esetében. 14 esetben az eredeti kezelési tervtől eltérően radicalis hysterectomiát végeztünk: nyirokcsomó pozitivitás (n=9), pozitív corpus-collum átmenet (n=3), arteria ovarica sérülés (n=1) miatt. 22 betegnél történt ART műtét. Nyomonkövetési idő: 60 -148 hónap. 5 éves befejezett túlélési idő 95 % (22/21).

Megállapítások:

- I. 2 cm alatti méhnyakdaganatoknál a dolgozatban bemutatott műtéti eljárásoknak mind a hüvelyi (VRT), mind a hasi (ART) változata a közölt adatok alapján biztonságosnak tűnik az onkológiai hosszútávú kimenetel szempontjából. A terhességi rátákat figyelembe véve mindkét műtéti típus alkalmas a fertilitás megőrzésére. VRT esetében a műtét technika elsajátítása speciális képzést igényel.
- II. ART műtét olyan technikát kínál, amely könnyen elsajátítható azon onkológusoknak, akik rutinszerűen végeznek Wertheim műtétet. A műtét típus nemcsak felnőtteknél, gyermekeknél is elvégezhető, akár csak terhesség esetében is.
- III. ART műtét onkológiai szempontból hasonló eredményeket nyújt, mint a Piver III. radicalitású Wertheim műtét. A hosszútávú életminőség kilátások az ART műtét esetében azonban jobbak, mint radikális méh eltávolítás eseteiben. A terhességi ráta saját és nemzetközi adatok alapján összehasonlítható VRT esetében talált adatokkal. Azon nők körében akik terhességet kívánnak 30% nál várható hogy spontán teherbe esik és többségük terminusban hozza világra gyermekét.
- IV. 2 cm feletti tumoroknál a VRT nem biztonságos műtéti eljárás, tekintettel a magas recidiva arányra, ezért ebben a betegcsoportban ez a beavatkozás a nemzetközi protokollok véleménye alapján nem ajánlott. 2 cm alatt mindkét műtét

biztonságosnak tűnik. Kevésbé radicalis műtéttípusokról is vannak beszámolók korai stadiumú méhnyakrákos betegek fertilitás megtartása céljából, de a publikált esetek kis száma és a rövid nyomkövetési idő alapján csak kísérletes eljárásokról beszélhetünk.

- V. Jól definiált, tiszta anatómiai határok mentén történő radicalis hysterectomia az IB stadiumú méhnyak rákos betegek közel 90%-ánál adjuvans kezelés nélkül is jó onkológiai eredményeket biztosít. Az onkológiai eredmények ebben a meghatározott betegcsoportban meghaladják, de legalább is elérik a kevésbé radicalis műtéti kezelés és adjuvans kezelés kombinált alkalmazásának az eredményeit.
- VI. A 2 cm feletti méhnyak rákkal kezelt beteganyagunkban az ART műtét onkológiai kimenetele azonos volt a hagyományos kezelési módokéval. Úgy tűnik eredményeink alapján, hogy az ART technika az egyik javasolható kezelési alternatíva ebben a fiatal betegcsoportban is.

Megbeszélés:

PhD értekezésemben a különböző rizikócsoportba tartozó méhnyakrákos betegek fertilitás megtartó kezelési lehetőségeit vizsgáltam. A vizsgálatok során két fertilitást megőrző műtéti technika (ART, VRT) eredményeit értékeltem, valamint saját I/B stadiumban adjuváns kezelés nélkül operált Wertheim műtétek kimenetelét vizsgáltam. Az alacsony kockázattal rendelkező 2 cm alatti tumorok esetében mind a hüvelyi, mind a hasi műtéti típusok, melyek megtartják a nők nemzőképességét, biztonságosnak bizonyultak onkológiai szempontok szerint. Szülészeti szempontból a műtétet követő terhességi eredmények mindkét esetben jók voltak. A hüvelyi műtét onkológiai radikalitása nem éri el a hasi műtétét a parametrectomia tekintetében. Valószínűleg ezzel magyarázható a magasabb rizikócsoportba tartozó, 2 cm feletti tumorméret esetében publikált magas recidiva arány VRT műtét kapcsán. Wertheim műtétes anyagunk vizsgálatából kiderült, hogy az alkalmazott jól definiálható radicalis hysterectomy során végzett parametrectomia, adjuváns kezelés nélkül is ugyanolyan onkológiai eredményeket mutat, mint a kevésbé radicalis műtét adjuváns kezelés mellett. Tekintettel arra, hogy az általunk végzett ART műtét radikalitás, parametrectomia kiterjesztés tekintetében nem különbözik a radicalis hysterectomiától, azt feltételeztük, hogy magas rizikócsoportba sorolható betegek esetében is alkalmazható az ART műtét. Ebben a betegcsoportban néhány centrumban különböző radikalitású műtéti típust alkalmaztak (VRT, Trachelectomia, Conisatio) neoadjuváns chemoterápiás kezelést követően. Eredményeik a kis esetszám és a rövid követési idő miatt még nehezen értékelhetőek. A mi

eredményeink a betegszám tekintetében hasonló visszafogottságra intenek, azonban a hosszú nyomonkövetési idő mellett jelentkező kiemelkedően magas 5 éves túlélési adatok (95%) bizakodásra adnak okot az ART műtét onkológiai biztonságával kapcsolatban.

Értekezés témájában íródott közlemények:

Balazs Lintner, Srdjan Saso, Laszlo Tarnai, Zoltan Novak, Laszlo Palfalvi, Giuseppe Del Priore, J Richard Smith, Laszlo Ungar
Use of Abdominal Radical Trachelectomy to treat Cervical Cancer
greater than 2cm in diameter

INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER &
p. &. (2013)

IF: 1,646

Ungar L, Palfalvi L, Tarnai L, Nechushkina V, Lintner B, Novak Z
Surgical Treatment of Stage IB Cervical Cancer

INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER
22:(9) pp. 1597-1603. (2012)

IF: 1,646

Egyéb közlemények:

Bátorfi József, Kónya Márton, Hajdu Krisztina, Gasztonyi Zoltán,
Lintner Balázs, Bacsó Erika, Pecsérke Marianna, Varga Tünde
Hét év tapasztalata a Down-kór szűrésében 18 ezer kombinált teszt
kapcsán

MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 75:(4) pp. 16-22. (2012)

Szabó I, Sobel G, Lintner B, Schaff Zs, Paulin F
Praesacralis utóbélcysta

ORVOSI HETILAP 145:(21) pp. 1141-1143. (2004)

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszöni mindenekelőtt Prof. Dr. Ungár Lászlónak mindazt a fáradhatatlan és kitartó segítséget, amit a PhD dolgozatom elkészülésében vezető úton és a mindennapok munkája során adott és azt a lelkes és türelmes oktatást, amit a műtőben kaphattam Tőle. Köszönöm Prof. Dr. Andreas du Boisnak és Dr. Karsten Gnauertnek németországi ösztöndíjas évem során adott támogatást és lelkesítést, amely elindított a nőgyógyászati onkológiai sebészet izgalmas útján. Köszönöm természetesen kollégáimnak, elsősorban annak a csoportnak, amelyben jelenleg is dolgozhatok, Dr. Novák Zoltánnak, Dr. Tarnai Lászlónak és Dr. Pálfalvi Lászlónak azt a rengeteg és odaadó segítséget, amit a disszertáció elkészültéig tartó évek során, valamint a mindennapokban nyújtottak. És persze nem utolsósorban családomnak, feleségemnek, akik kitartottak mellettem és támogattak a legnehezebb időszakokban is.